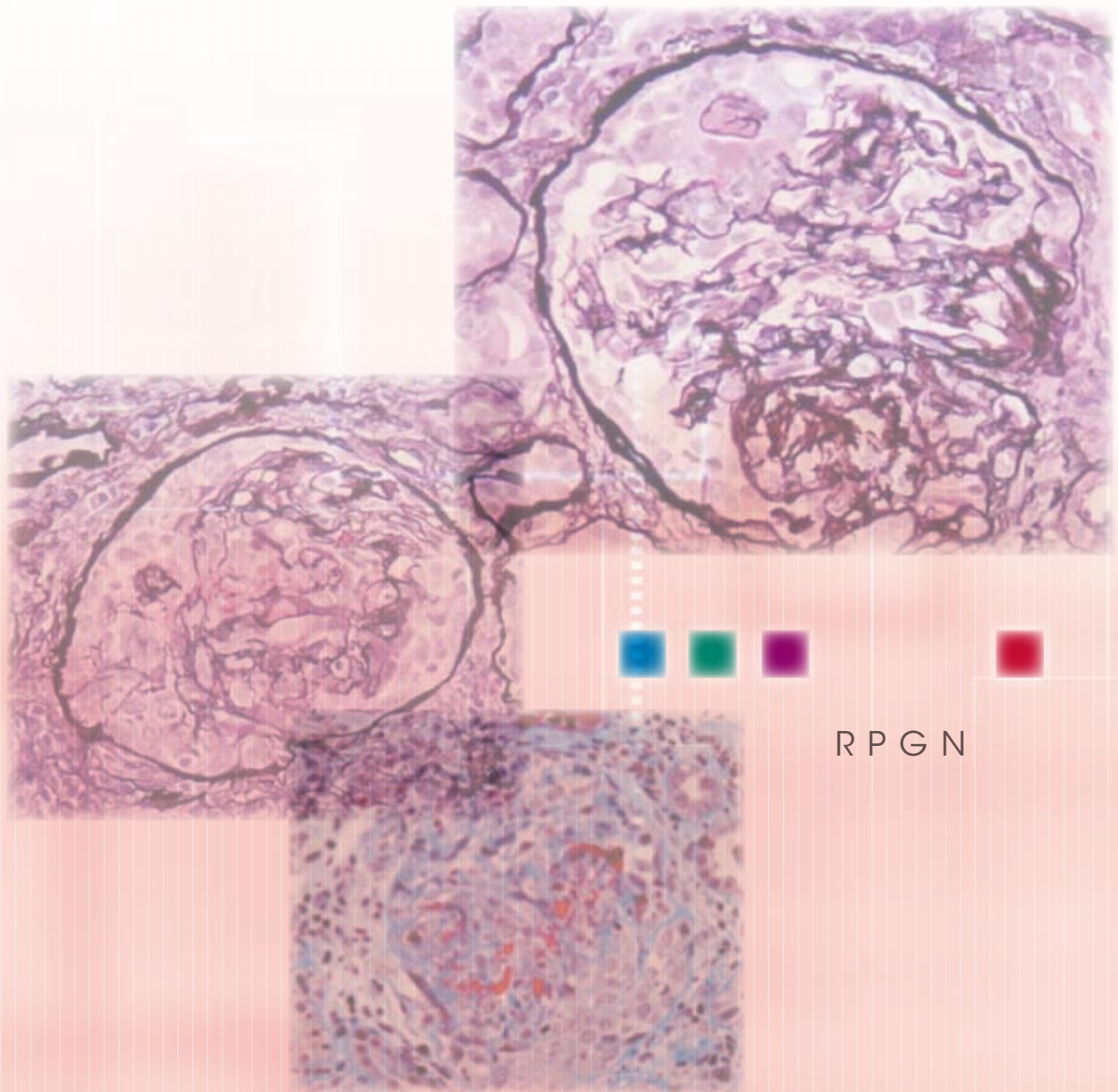


エビデンスに基づく
急速進行性腎炎症候群 (RPGN)
診療ガイドライン 2014



エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

RPGN 診療ガイドライン作成分科会

有村 義宏	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター腎臓内科
藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学
長谷川みどり	藤田保健衛生大学医学部腎内科学
要 伸也	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
白井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
猪原登志子	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部
小林 正貴	東京医科大学茨城医療センター腎臓内科
板橋美津世	東京女子医科大学第四内科
北川 清樹	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科
平橋 淳一	慶應義塾大学医学部 血液浄化・透析センター

査読学会

日本リウマチ学会

日本感染症学会

査読者一覧

天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学
藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学
山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
今井 裕一	愛知医科大学内科学講座腎臓・リウマチ膠原病内科
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
湯村 和子	国際医療福祉大学病院予防医学センター・腎臓内科
川村 哲也	東京慈恵会医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧内科
廣村 桂樹	群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学血液・腎臓・リウマチ内科

はじめに

本診療ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究（松尾清一班）」（平成 23～25 年度）の一環として作成された。これに先立つ研究班（平成 20～22 年度）では、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患について、エビデンスを考慮しつつ専門医のコンセンサスに基づいた診療指針を作成した。これに対して今回は、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成することになった。

一方、日本腎臓学会では、2009 年に CKD 全般を対象として「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」を刊行し、2013 年の改訂版刊行を目指して改訂作業に入っていた。そこで、「CKD 診療ガイドライン」のなかの IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患と、厚生労働省研究班の 4 疾患の担当者を共通にして整合性を図ることとした。研究班のガイドラインでは、疾患概念・定義（病因・病態生理）、診断、疫学・予後、治療という共通の章立てにした。治療に関しては CQ (Clinical Question) 方式を採用した。また、できる限り治療のアルゴリズムを提示するように努めた。CQ に対する回答（ステートメント）には推奨グレードをつけたが、その詳細は前文に記載されている通りである。

以上述べてきたように、厚生労働省研究班の今回のガイドラインは、初の試みとして日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」と整合性を維持して作成し、治療に関してはエビデンスを厳密に評価してステートメントを記載した。しかし、治療以外の部分はテキスト形式で書かれており、日本腎臓学会の「CKD 診療ガイドライン」におけるそれぞれの疾患の章よりも詳細な記載となっている。その結果、本ガイドラインは、それぞれの疾患の現時点での日本および世界の標準レベルを示すことになった。

本ガイドラインは腎臓専門医のために作成されたが、これらの疾患を診療する機会のあるすべての医師の診療レベル向上にも役立つと思われる。本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、患者の予後が改善されることを願うものである。

2014 年 10 月

厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班

研究代表者 松尾清一

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎

目 次

前文	vii
CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ	xi
I 疾患概念・定義（病因・病態生理）	1
疾患概念・定義（病因・病態生理）	1
1) RPGN の定義	1
2) RPGN をきたす疾患の種類	2
3) 半月体形成性腎炎の病型分類	2
4) ANCA 関連腎炎（定義，病理，病因・病態）	3
5) RPGN と CKD の関係	4
6) 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎	5
7) 免疫複合体型糸球体腎炎	5
II 診 断	7
症候学・症状・検査所見	7
1) 症状	7
2) 検査所見の特徴	8
3) RPGN の診断基準	11
4) RPGN をきたす代表的疾患の診断基準	12
III 疫学・予後	20
発症率・有病率・治療成績	20
1) 疫学（発症率，有病率，年次推移，発症年齢，原疾患の割合など）	20
2) 予後（生命予後，腎予後，これらの推移）	22
IV 治 療	24
1 治療に関するアルゴリズム	24
2 診断・治療に関する CQ	25
1) ANCA サブタイプ，ANCA・抗 GBM 抗体の評価，ANCA の有無や年齢と治療法	26
CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか？	26
CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か？	28
CQ 3 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の指標，再燃の指標として有用か？	32
2) 腎生検	35
CQ 4 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用か？	35
3) ANCA の有無・年齢と治療法	37
CQ 5 ANCA 陰性（IIF 法でも陰性）の pauci-immune 型 RPGN（半月体形成性腎炎）は ANCA 陽性 RPGN と同様の免疫抑制療法でよいのか？	37
CQ 6 PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいのか？	39
CQ 7 高齢の ANCA 関連型 RPGN 患者では，非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か？	40

4) 初期治療	42
CQ 8 副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGN の腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？	42
CQ 9 RPGN 初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬と静注パルス療法併用のどちらが、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？	47
CQ 10 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？	50
ア. ANCA 型 RPGN	50
イ. 免疫複合体型 (SLE) RPGN	52
ウ. 抗 GBM 抗体型 RPGN	53
CQ 11 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか？	54
CQ 12 診断時透析が必要な RPGN に対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？	56
CQ 13 リツキシマブは RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？	59
CQ 14 血漿交換療法は RPGN の腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか？	64
CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？	67
CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？	69
5) 維持療法	72
CQ 17 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？	72
CQ 18 RPGN の初期治療後にステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか？	74
CQ 19 RPGN の維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？	76
CQ 20 ST 合剤は RPGN の腎予後および生命予後を改善するか？	79
索引	81

前文

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究班 ガイドライン作成
分科会 RPGN 診療ガイドライン作成ワーキング
グループ 責任者 有村義宏

1. 本ガイドラインの背景

急速進行性糸球体腎炎(RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis)は、わが国では、「腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群」と定義される。このようにRPGNは臨床的概念であり、亜急性の経過で腎機能悪化をきたすさまざまな腎疾患が含まれる。病理組織学的には壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認めることが多い。

RPGNの診療指針として、2002年に厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会により、わが国で初めての「急速進行性腎炎症候群の診療指針」が発表された。この診療指針は、海外の研究成果に加え、全国規模のRPGNアンケート調査の結果を基に、わが国の特徴を踏まえて作成された画期的な指針であった。RPGNの診断指針を、早期発見のための診断指針と確定診断指針に分けたこと、ANCA関連血管炎によるRPGNをMPO-ANCA型とPR3-ANCA型に分類したこと、さらにMPO-ANCA関連型RPGNでは臨床的重症度に加えて、年齢、透析の有無などを考慮した治療法を具体的なアルゴリズムで示してあることが特徴であった。また、抗GBM抗体型RPGNの治療指針も示された。本診療指針はわが国で広く用いられ、RPGNの予後改善に多大な貢献を果たした。

9年後の2011年に改訂版である「急速進行性腎炎症候群の診療指針—第2版—」が示された。この指針には、2002年以後の医学の進歩を踏まえ、RPGN

の診断に血清クレアチニンではなくeGFRが採用され、MPO-ANCA型RPGNとPR3-ANCA型RPGNはANCA陽性RPGNとして1つにまとめられている。また、治療法や合併症対策には、簡潔なステートメントが記載されている。

その後も、RPGNに関連する国内学外の研究は著しく進歩し、国際的にはKDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)による糸球体腎炎のための診療ガイドラインの発表(RPGNを示す疾患として、“pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis”や“anti-GBM antibody glomerulonephritis”, “lupus nephritis”が取り上げられ、治療方針とその推奨度を提示されている)や、2012年の米国リウマチ学会(American College of Rheumatology)とEULAR/ERA-EDTAによるループス腎炎のガイドラインが発刊された。さらに、2012年血管炎の国際分類改訂(2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides)があり、血管炎の病名変更などが行われた。また、わが国では、2013年生物製剤であるリツキシマブがANCA関連血管炎(顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症)で保険適用となった。このような背景を受けて、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会は、「エビデンスに基づくRPGN診療ガイドライン2014」を作成することを決定し、RPGN作成ワーキンググループを設置し本ガイドラインを作成した。

2. 本ガイドライン作成の目的と、想定利用者および社会的意義

本ガイドライン作成の目的は、わが国の実情を反映させたエビデンスに基づく臨床ガイドラインの提示である。本書は、腎臓専門医が日常診療でRPGNの診療を行っていくうえでの疑問(CQ: clinical

question)に回答する形で作られている。それぞれの回答はステートメントという形で示されており、治療に関するステートメントにはエビデンスレベルに基づいた推奨グレードが明記されている。前半で、RPGNの定義、概念、分類・疫学、診断、病態・病理等はテキスト形式で記載し、積極的にわが国のデータを図、表を用いて提示した。ただし、本ガイドラインは、網羅的な教科書作成を目的としたのではなく、腎臓専門医の日常の疑問に答え、標準的医療を伝えることにより臨床決断を支援することを目的としている。このためRPGN診療ガイドライン作成ワーキンググループにおいて、関連するエビデンスを独自に評価し、腎機能障害の進行抑制、および生命予後の改善を目的とした治療介入の適用基準を提示した。

文献から得られるエビデンスは情報を与えるが、個々の医師の専門技能や経験に代わるものではない。個々のステートメントが目目の患者にあてはまるかどうか、またどのようなようにあてはめていくかの判断は、医師の専門家としての能力と責任にかかっている。時代の要請は、画一的医療からテーラーメイド医療へと移っている。診療ガイドラインは画一的医療を医師に強いるものではない。目の目の患者にどのような医療を行うかは、診療ガイドラインの中身を理解したうえで、個々の医師が患者ごとに判断することが必要である。したがって、本ガイドラインは医師の診療行為を縛るものではなく、医師の診療の裁量のなかでその助けになることを期待して作成している。また、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではないことも明記しておく。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

臨床的な急速進行性腎炎症候群には、ANCA陽性RPGN、抗GBM抗体型RPGN、増殖型ループス腎炎、IgA腎症、紫斑病性腎炎を含む免疫複合体型RPGN以外にも感染症に伴うRPGN、急性間質性腎炎、血栓性微小血管症など、多様な腎疾患が含まれる。当然ながら、それぞれ予後や治療方針が異なるため、全部の疾患を網羅することはできない。本ガイドラインではこのうち頻度が高く、比較的エビデンスの揃っているANCA陽性RPGNを中心とし

つ、重要な原疾患としてループス腎炎と抗GBM抗体型RPGNについて取り上げ、それぞれ推奨グレードを含めた治療方針を明記した。その他のRPGNについては、エビデンスは乏しいため、テキストにて言及するにとどめた。すべての年齢層のRPGN患者を対象とした。妊娠に関する事項は原則として記載していない。

4. 作成手順

エビデンスに基づくガイドライン作成のためには、エビデンスを集め評価するという膨大な作業を必要とする。本ガイドラインは、RPGN診療ガイドライン作成ワーキンググループメンバー全員の献身的な作業により完成した。各メンバーのボランティアとしての多大なるご尽力にあらためて謝意を表する(作成者一覧参照)。

作成の経緯としては、2011年9月23日に第1回診療ガイドライン作成分科会会議(ガイドライン全体会議)が開催され、ガイドライン作成分科会班長木村健二郎先生(聖マリアンナ医科大学)より診療ガイドライン作成意義と作成手順に関して説明がなされた。その後3回の分科会を経て、2012年8月24日に本ガイドラインの目次とCQ案が提出された。RPGN診療ガイドライン作成ワーキンググループとしては、同8月25日に第1回ガイドライン作成委員会会議が開催され、これが実質的なスタートアップミーティングとなった。以後、作成ワーキンググループメンバーが共通の認識をもってガイドライン作成にとりかかることとなった。具体的には、Minds診療ガイドライン作成の手引きに従い、本ガイドラインの核となるCQをDelphi法を用いて作成し、インフォーマルコンセンサス形成法にて、推奨グレードの決定を行った。本ガイドラインの文献検索は原則としてPubMedを使用し2012年7月までとした。しかし、それ以降の文献でも重要なものは、必要に応じて採用し、その理由を記載した。

RPGN診療ガイドライン作成委員会会議(含む：委員間のメール査読検討)を行い、その過程で当初のCQやテキスト形式の項目は適宜修正され、また少数の削除・追加がなされた。また、アルゴリズムは何度も改訂を繰り返し、より使いやすいガイドラインになるよう配慮した。2013年9月13日～10月

13日の間には、各パート2名ずつの指定査読者および指定学会に査読を依頼し、同時に日本腎臓学会会員からも広くコメントを求めた(パブリック・コメント)。この査読意見とパブリック・コメントに基づき原稿を修正し、それぞれについて回答した。2014年1月26日にRPGN腎症診療ガイドライン作成委員会会議を開き、修正原稿を検討した。その後、さらに必要に応じて修正し、最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリック・コメントに関する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインは、I 疾患概念・定義、II 診断、III 疫学・予後、IV アルゴリズム、V 診断・治療に関するCQから構成される。このうち、I～III章および、免疫抑制療法の副作用とその対策については、テキスト形式で記載した。V章については、日常診療で特に問題となる計20個のCQを設定し、それぞれに対する回答をステートメントの形で推奨グレードとともに記載した。それぞれの推奨治療の設定根拠および背景については、解説に詳述してあるので必要に応じて参照されたい。また、IVのアルゴリズムで、診断、治療の流れ図と、それぞれのCQの位置が一目でわかるように工夫がなされている。なお、本ガイドラインの一部は、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」作成と連動しており、共通の担当者が執筆している。

本ガイドラインに付属する構造化抄録は、文献番号、文献タイトル、日本語タイトル、エビデンスレベル、著者名、雑誌名・出版年・頁、目的、研究デザイン、対象患者、介入因子、主要評価項目、結果、結論などの項目で統一して作成した。

6. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

エビデンスレベルの評価は、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」と同様に行った。

【エビデンスレベル】

レベル1：システマティックレビュー/メタ解析

レベル2：1つ以上のランダム化比較試験(RCT)

レベル3：非ランダム化比較試験

レベル4：分析疫学研究(コホート研究や症例対照

研究)

レベル5：記述研究(症例報告やケース・シリーズ)

レベル6：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

メタ解析/システマティックレビューは、基になった研究デザインによりエビデンスレベルを決定した。基になる研究デザインが混在している場合には、最も低いものに合わせるということをコンセンサスとした(例：コホート研究のメタ解析はレベル4、RCTとコホート研究の混在したメタ解析でもレベル4とする)。さらに、RCTのサブ解析やpost hoc解析は、すべてエビデンスレベル4にするということもコンセンサスとした。したがって、RCTの主要評価項目で明らかになっている事柄のエビデンスレベルは2となるが、そのRCTのサブ解析やpost hoc解析で明らかになった事柄のエビデンスレベルは4とした。

ある治療に関するステートメントを記載するときには、そのステートメントの根拠となったエビデンスのレベルを考慮して、推奨グレードを以下のようにつけた。

【推奨グレード】

推奨グレードA：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

推奨グレードB：科学的根拠があり、行うよう勧められる。

推奨グレードC1：科学的根拠はない(あるいは、弱い)が、行うよう勧められる。

推奨グレードC2：科学的根拠がなく(あるいは、弱く)、行わないよう勧められる。

推奨グレードD：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

原則としてわが国における標準的な治療を推奨することとしたが、必ずしも保険適用の有無にはこだわらなかった。保険適用外の場合は記載した。推奨グレードは治療に関するCQのステートメントにつけている。また、可能な場合、「どのようなサブグループに推奨するか」、あるいは「どのようなサブグ

ループに推奨しないか」なども記載した。推奨グレードの決定は、利得と害/副作用/リスクの間のトレードオフ・バランスを考慮して、ワーキンググループメンバーにおける合議で行った。しかし、査読意見やパブリック・コメントで異なる意見が出た場合には、グループ内で意見交換し再検討した。推奨グレードの判断理由やその意思決定過程は、原則としてその解説に記載した。

7. 本ガイドライン作成上の問題点

RPGN を呈する各腎疾患に関するわが国からのエビデンスは徐々に出てきているが、まだ十分ではなく、従来のわが国の RPGN 診療指針や、欧米のエビデンスの影響が強く出ている。欧米の臨床研究の成果がそのままわが国にあてはまるかどうかは、慎重な判断を要する。欧米の RPGN の臨床研究においても大規模なものはごく少数であり、エビデンスの質には限界がある。これらの点を考慮し、本ガイドライン作成にあたっては、わが国の日常臨床と大きく乖離しないように配慮した。

本ガイドラインは腎専門医を対象としており、最近の診療ガイドラインに求められる患者の視点、さらには医療経済学的情報については考慮されていない。

8. 資金源と利益相反

本ガイドライン作成のための資金は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究研究班が負担した。この資金は、会合のための交通費、会場費、弁当代、茶菓代に使用された。作成委員には報酬は支払われていない。

作成にかかわったメンバー全員(査読委員も含む)から学会規定に則った利益相反に関する申告書を提

出してもらい、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに学会員に公開し、その意見(パブリック・コメント)を参考にして推敲を進めた。

9. 今後の予定

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。英訳の簡略版も作成し、日本腎臓学会英文誌(Clinical and Experimental Nephrology : CEN)に掲載する予定である。また、日本医療機能評価機構の Minds での Web 公開も行う予定である。

今後はこのガイドライン、特に推奨グレード B の治療方針についてどの程度実践、遵守されているかの検証が必要である。新しい厚生労働省研究班においても RPGN に関するワーキンググループを組織し、遵守状況のフォローアップを行うとともに、本ガイドライン作成過程で明らかになったさまざまなリサーチクエスチョンを抽出・整理し、新たな臨床研究(特に前向き介入研究)ないし基礎研究につなげてゆくことを目指す。リツキシマブなどの新たな治療については、今後 RPGN についてもエビデンスが集積してくると思われる。これらのエビデンス構築にも関与してゆく。同時に、RPGN 全体のエビデンス集積も継続して行い、数年後の改訂を目指して活動してゆく予定である。前述したように、次のガイドラインでは、本ガイドラインで実現できなかった患者の視点と医療経済について言及することも検討する。また、将来的には患者向けのガイドラインも考慮する必要がある。

CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ

Ⅳ 治療

CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか？

推奨グレード なし ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響する。異なる測定方法における ANCA 測定値の絶対値での比較はできないため、臨床現場においては使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設の測定結果との比較においては、測定結果を慎重に判断する必要がある。

CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か？

推奨グレード なし RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果の指標として ANCA 値は有用である。また、ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の再燃の指標として有用である。このため、急性期には毎月、寛解維持期には 1~3 月ごとの ANCA 値測定を推奨する。再上昇がみられた場合は、将来の血管炎の再燃および RPGN を呈する可能性を視野に入れ注意深く病勢を観察する。

CQ 3 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の指標、再燃の指標として有用か？

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体の抗体力価は抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の疾患活動性と相関するため治療の指標として有用である。また、抗 GBM 抗体をモニターすることは抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の再燃の指標となるため有用である。

CQ 4 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用か？

推奨グレード C1 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用である。ただし、治療により腎予後に影響する組織学的パラメーターの評価・吟味が重要である。

CQ 5 ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN (半月体形成性腎炎) は ANCA 陽性 RPGN と同様の免疫抑制療法でよいのか？

推奨グレード C1 ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN の治療に関しては ANCA 陽性例に準じた治療を推奨する。

CQ 6 PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいのか？

推奨グレード B ANCA 関連型 RPGN の初期治療に関しては、ANCA のサブタイプよりも臨床的および病理学的重症度に準じた治療を推奨する。

CQ 7 高齢の ANCA 関連型 RPGN 患者では、非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か？

推奨グレード B ANCA 関連型 RPGN の治療に際し高齢者では非高齢者と比較し感染症のリスクが高まるため注意が必要であり、治療薬 (シクロホスファミドおよび副腎皮質ステロイド薬) の投与量の減量あるいは治療薬 (特にシクロホスファミド) の使用を控えることなどを推奨する。

CQ 8 副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGN の腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後・生命予後を改善する。しかし、免疫抑制薬との併用療法がより有効であるため、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に、これを推奨する。

推奨グレード C1 RPGN を呈するループス腎炎(Ⅳ型とⅢ型の一部)に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後および生命予後を改善する。ただし、免疫抑制薬併用がより有効であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に限り、これを推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN に対する副腎皮質ステロイド薬単独治療は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。免疫抑制薬の併用が望ましいが、免疫抑制薬の投与が好ましくない場合は、副腎皮質ステロイド薬と血漿交換の併用が推奨される。

CQ 9 RPGN 初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬と静注パルス療法併用のどちらが、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ANCA 陽性 RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは肺出血などの重篤な全身合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を考慮してもよい。

推奨グレード C1 ループス腎炎による RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは中枢神経ループスや肺出血などの重篤な腎外合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN においては、肺出血を伴う Goodpasture 症候群では、生命予後を改善させるため、腎炎の程度にかかわらず静注ステロイドパルス療法を推奨する。肺出血を伴わない腎炎単独型では、一般に腎炎の進行は急速であるため、腎機能回復が期待できない場合を除いて、経口副腎皮質ステロイド薬の追加を推奨する。

CQ 10 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B ANCA 型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型(SLE)RPGN の初期治療として免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型(SLE)RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

CQ 11 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注で腎機能予後および生命予後に差を認めない。両治療法とも腎機能予後および生命予後を改善する。

CQ 12 診断時透析が必要な RPGN に対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 診断時透析が必要な RPGN のうち、ANCA 陽性 RPGN およびループス腎炎では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させる。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN では免疫抑制療法を施行しても腎予後の改善は見込めない場合が多いが、肺出血合併例などでは生命予後が改善するため免疫抑制療法を推奨する。

CQ 13 リツキシマブは RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード B ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため、副作用などにより既存治療が行えないか既存治療が効果不十分の場合、あるいは再発を繰り返す ANCA 陽性 RPGN に対し、これを推奨する*。

推奨グレード C1 RPGN を呈するループス腎炎の寛解導入治療として、リツキシマブは、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ほかに治療法がない場合には考慮してよい(保険適用なし)。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するリツキシマブによる初期治療は、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはない。

*注：現在、リツキシマブは、顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA；旧名 Wegener 肉芽腫症)の難治例(既存治療で効果不十分か既存治療が禁忌、あるいは再発を繰り返す場合)に対してのみ保険適用あり。

CQ 14 血漿交換療法は RPGN の腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 重篤な腎障害や肺出血などを合併した ANCA 型 RPGN では、腎機能予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

推奨グレード C1 標準治療で治療効果が不十分であった免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)では腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を含むアフェレシス療法の併用を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

ステートメント：抗凝固療法や抗血小板療法は、出血病変のない場合に RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性がある。

推奨グレード C1 出血病変がない場合に、RPGN の治療として抗凝固療法や抗血小板療法を考慮する。

推奨グレード D 出血病変が疑われる場合は、RPGN の治療としての抗凝固療法や抗血小板療法は推奨しない。

CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ANCA 型 RPGN において、難治例あるいは重篤感染症などの難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な場合には考慮してよい(保険適用外)。

CQ 17 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード A ANCA 型 RPGN の維持療法において副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) 維持療法において副腎皮質ステロイド薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、6 カ月程度の副腎皮質ステロイド薬の投与は腎機能予後および生命予後を改善する。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を推奨する。

CQ 18 RPGN の初期治療後にステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか？

推奨グレード B RPGN の初期治療後においては、可能な限り 8 週間以内にプレドニゾロン換算 20 mg/日未満まで減量し、それ以降はプレドニゾロン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを推奨する。

CQ 19 RPGN の維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B ANCA 型 RPGN の維持療法において免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法において免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、治療開始 6 カ月程度の免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を考慮する。

CQ 20 ST 合剤は RPGN の腎予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード A ST 合剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム) は RPGN の生命予後を改善する。このため RPGN に対して免疫抑制療法を行う場合には ST 合剤の併用を推奨する。

推奨グレード なし ST 合剤の腎予後への効果は明らかではない。

I 疾患概念・定義(病因・病態生理)

疾患概念・定義(病因・病態生理)

要 約

RPGN(rapidly progressive glomerulonephritis)は、「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される(WHO)。厚生労働省進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の指針では、「腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群」と定義される。腎炎を示す尿所見とは糸球体性血尿(多くは顕微鏡的血尿、時に肉眼的血尿もみられる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱を指す。RPGNは無治療であれば多くの症例が末期腎に至る。

RPGNは臨床症候群であり、最も頻度の高い腎病理組織学的診断名は壊死性半月体形成性糸球体腎炎である。壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、糸球体の蛍光抗体法による免疫グロブリン沈着様式により、①線状パターン、②顆粒状パターン、③沈着がないかごく軽度である微量免疫(pauci-immune)パターンの3つに分けられる。線状パターンは抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane: GBM)型腎炎で認められる。顆粒状パターンは、全身性エリテマトーデスやIgA血管炎(旧称 Henoch-Schönlein 紫斑病)などで認められる。

免疫複合体の形成様式は、①循環免疫複合体形成と②局所で免疫複合体を形成する *in situ* 免疫複合体形成に大別され、顆粒状パターンには循環免疫複合体形成が関与している。抗GBM抗体型糸球体腎炎は、2012年改訂 Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)分類では、*in situ* 免疫複合体形成により発症するため、免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている。微量免疫パターンは抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連腎炎で認められる。ANCA関連腎炎とは、ANCA関連血管炎にみられる腎炎を指す。わが国では myeloperoxidase(MPO)に対する抗体(MPO-ANCA)陽性例が、proteinase 3(PR3)に対する抗体(PR3-ANCA)陽性例に比べて圧倒的に多い。

1) RPGN の定義

定義

RPGNは、世界保健機関(WHO)により「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される。わが国では、厚生労働省進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会により、「腎炎を示す尿所見を伴い数週

から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群」と定義される^{a)}。腎炎を示す尿所見とは糸球体性血尿(多くは顕微鏡的血尿、時に肉眼的血尿もみられる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱を指す。

RPGNは無治療であれば多くの症例が末期腎に至る症候群である。

表 1 RPGN をきたす主な原疾患

I. 一次性	II. 二次性
1. 半月体形成性糸球体腎炎 抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎 免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎 Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 2. 半月体形成を伴う糸球体腎炎 膜性増殖性糸球体腎炎 膜性腎症 IgA 腎症 非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎 その他の一次性糸球体腎炎 3. 急性間質性腎炎	1. 全身性疾患 顕微鏡的多発血管炎 多発血管炎性肉芽腫症 (旧称: Wegener 肉芽腫症) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧称: Churg-Strauss 症候群) Goodpasture 症候群 全身性エリテマトーデス IgA 血管炎(旧称: Henoch-Schönlein 紫斑病) クリオグロブリン血症 その他の壊死性血管炎 悪性高血圧 血栓性微小血管症 関節リウマチ 悪性腫瘍 2. 感染症 溶連菌感染後糸球体腎炎 感染性心内膜炎, シヤント腎炎 C 型肝炎ウイルス その他の感染症 3. 薬剤性

ANCA 関連血管炎

2) RPGN をきたす疾患の種類

RPGN は臨床症候群であり、本症候群を呈する最も頻度の高い腎病理組織学的診断は壊死性半月体形成性糸球体腎炎である^{b)}。半月体形成性腎炎とは、観察糸球体のうち 50% 以上糸球体に半月体を呈する腎炎と定義される。しかし、半月体形成率の少ない壊死性糸球体腎炎でも RPGN を生ずる場合や、糸球体病変がなく尿細管間質性腎炎(tubulo-interstitial nephritis: TIN)などの非糸球体疾患でも血尿などの尿所見を呈して RPGN を示す場合がある。

RPGN の原疾患は、腎のみを障害し RPGN をきたす疾患(一次性 RPGN)と全身性疾患や感染症などに伴って腎を障害し RPGN をきたす疾患(二次性 RPGN)の 2 つに分けられる。一次性 RPGN には、膜性増殖性糸球体腎炎、溶連菌感染後糸球体腎炎などの糸球体腎炎や急性間質性腎炎などがある(表 1)。二次性 RPGN には、顕微鏡的多発血管炎などの全身性血管炎、全身性エリテマトーデスなどの膠原病、そのほか悪性高血圧、一部の薬剤性腎障害、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)

を中心とする血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)、コレステロール塞栓症や感染症に伴う腎炎などがある。

3) 半月体形成性腎炎の病型分類

壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、RPGN をきたす腎病理組織所見として最も多くみられる糸球体病変である。

壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、腎生検の蛍光抗体法による免疫グロブリンの沈着様式により、①線状パターン、②顆粒状パターン、③沈着がないかごく軽度の微量免疫パターン(pauci-immune)の 3 つに分けられる。線状パターンは抗 GBM 抗体型腎炎で認められ、顆粒状パターンは、全身性エリテマトーデスや IgA 血管炎、クリオグロブリン血症など流血中免疫複合体(circulating immune complex)が関与している腎炎で認められる^{c)}。なお、2012 年に提唱された血管炎の分類^{d)}では、抗 GBM 抗体型腎炎は、糸球体基底膜局所で免疫複合体が形成(局所産生免疫複合体形成 *in situ* immune complex forma-

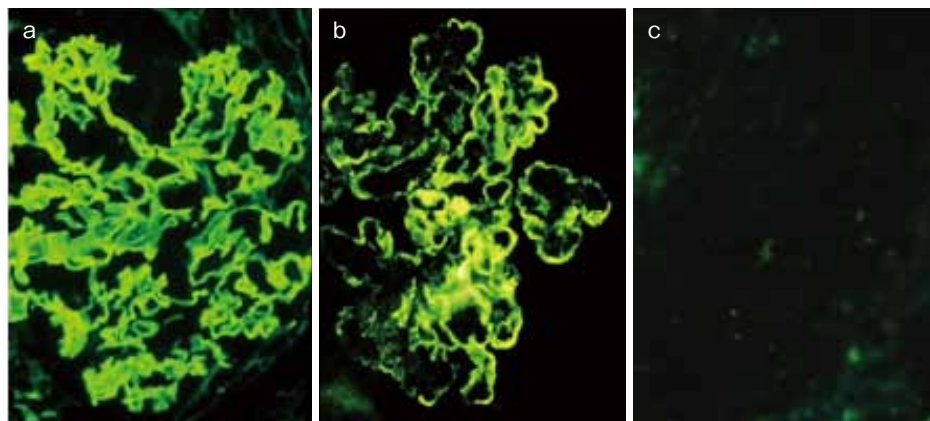


図1 蛍光抗体法による壊死性糸球体腎炎の分類(抗IgG抗体による糸球体染色パターン)
a:線状型(Linear pattern) b:顆粒状型(Granular pattern) c:微量免疫(Pauci-immune)
(有村義宏:糸球体疾患—壊死性糸球体腎炎, 日本臨床別冊腎臓症候群(上), pp65-69: 2012)

tion)されることより, 免疫複合体型血管炎に含められている。3つの病型のなかでは③のpauci-immune型が最も高頻度であり, なかでも抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA)関連腎炎が最も多い^{e,f)}。①の抗GBM抗体型腎炎には単独でRPGNを呈する場合と, Goodpasture症候群と呼称される抗GBM抗体型腎炎によるRPGNと肺出血の双方を認める場合がある^{f)}。②には, 活動性の亢進したIgA腎症, 膜性増殖性糸球体腎炎, 膜性腎症, 紫斑病性腎炎, ループス腎炎, 溶連菌感染後糸球体腎炎, クリオグロブリン血症などが含まれる。③の大部分はANCAが陽性のANCA関連腎炎であり, ANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis: AAV)の腎症状として現れることが多い。

4) ANCA関連腎炎(定義, 病理, 病因・病態)

1. 定義

ANCA関連腎炎とは, ANCA関連血管炎にみられる腎炎を指す^{e)}。腎臓に限局する場合は, 腎臓限局型(renal-limited AAV)と呼ばれる。

ANCAは間接蛍光抗体所見により, perinuclear pattern(核周囲型:P-ANCA)とcytoplasmic pattern(細胞質型:C-ANCA)に分けられ, わが国では

前者が90%以上を占める^{a,f)}。P-ANCAの対応抗原は主にmyeloperoxidase(MPO), C-ANCAの対応抗原はproteinase 3(PR3)である。わが国では欧米と異なり, MPO-ANCA陽性血管炎がPR3-ANCA陽性血管炎に比べて圧倒的に多い。MPO-ANCAは顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)の大部分に陽性で, また好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA, 旧称Churg-Strauss症候群)の約半数に陽性である。一方, PR3-ANCA陽性の血管炎のほとんどは, 多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA, 旧称Wegener肉芽腫症)であるが, わが国のGPA(WG)の約40%はMPO-ANCA陽性である^{f)}。

2. 病理

ANCA関連腎炎の典型的な腎病理組織所見は壊死性半月体形成性腎炎である。病変が軽度であれば, 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎であるが, 病変が高度になるとほとんどの糸球体で, 糸球体係蹄壁が断裂し, ボウマン腔に細胞や線維成分の増加を認める壊死性半月体形成性腎炎を呈する(図2)。細胞性や線維細胞性の半月体は慢性化すると線維性半月体となり, ついには糸球体は硬化に陥る。ANCA関連腎炎は, 蛍光抗体法(免疫グロブリン染色)による糸球体染色パターンでは, pauci-immune型に属する。なお, 少数ながらANCA陰性のpauci-immune

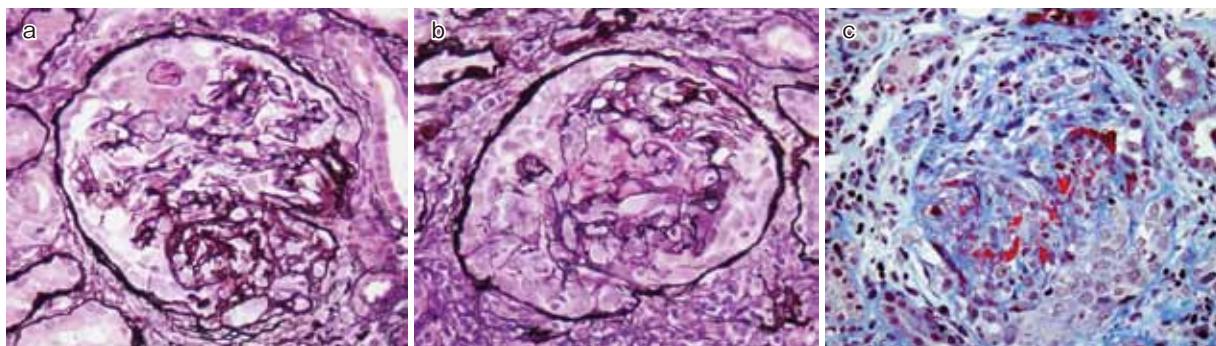


図2 ANCA 関連腎炎の腎組織所見

- a: 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎: 糸球体毛細血管壁の一部が断裂し, 軽度の管外増殖(半月体)を認める(PASM-HE 染色).
- b: 壊死性半月体形成性糸球体腎炎: 糸球体毛細血管壁があちこちで断裂し, 全周性に半月体が形成されている(PASM-HE 染色).
- c: 壊死性半月体形成性糸球体腎炎: 糸球体壁の壊死によりフィブリンが析出(赤色)している(Masson-野口染色).

型半月体形成性糸球体腎炎もある. 病像はいまだ不明の部分が多いが, ANCA 陽性群に比べ腎外症状の合併は少なく, 腎予後はやや不良との報告がある^{b)}.

3. 病因・病態

ANCA による好中球過剰活性化説が有力である. すなわち, HLA-DR9 などの遺伝因子を基盤に, 感染症, 薬剤, シリカなどの環境因子が加わり好中球細胞質内の自己蛋白である MPO や PR3 が抗原性を獲得し, ANCA が産生される. 次に, 感染症などで産生された TNF- α や IL-8 などのサイトカインにより好中球が活性化され ANCA の対応抗原が細胞表面に表出される. この表出された抗原に ANCA が結合し, 一層好中球が活性化される. 活性化された好中球は糸球体局所に浸潤し, 好中球から好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)という MPO や種々の蛋白分解酵素を含むクロマチン線維網を発射し, 糸球体内皮細胞を障害し, 壊死性の糸球体腎炎を生ずると推測されている^{i~m)}.

5) RPGN と CKD の関係

RPGN を疑ったときには, 以下の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)との関連性について検討する必要がある.

CKD は, ①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らかな, 特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿

(30 mg/gCr 以上のアルブミン尿)の存在が重要. ② GFR <60 mL/分/1.73 m², ①②のいずれか, または両方が3カ月以上持続すると定義される概念である.

- 1) CKD の経過中に RPGN がみられることがある: CKD の原疾患である腎炎の増悪により RPGN を示すことがあるほか, CKD の経過中, 新たに RPGN を合併することもあり得る. したがって, CKD 患者において, 腎機能と腎炎所見の悪化を認める場合は, CKD (慢性糸球体腎炎)の増悪のほか, RPGN 合併も念頭に置く必要がある. 画像上の腎臓サイズの縮小はCKDの存在を示唆するが, RPGN 合併を否定するものではない. 逆に, 腎機能低下が高度で, 画像上の腎臓サイズの縮小がなければCKDは否定的である.
- 2) RPGN がCKDに移行することがある: RPGN の治療により, 腎炎ないし原疾患が寛解状態となり, 以後CKDとして診療される症例も多い. その際はCKD診療ガイドラインに準じた保存療法を含む多角的な治療を行うと同時に, 基礎疾患治療薬(副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬など)の副作用, RPGN ないし基礎疾患の再燃に十分留意する.
- 3) 早期の RPGN と CKD の鑑別はときに難しい: 最近, 偶然の検尿異常により RPGN が発見されるケースが増えている. 定義上CKDは3カ月以上何らかの腎障害がみられるものとされており,

RPGN は数週～数カ月の経過で腎不全が進行する疾患を指すため、腎炎尿と腎機能低下を認めたとしても、一度の診療機会でも CKD と RPGN を区別することはできない。また、2 度の診療機会でも血清クレアチニン濃度の変化(上昇)がわずかであっても、実際の腎機能悪化はみかけよりも大きいことがある。特に、血清クレアチニン濃度が基準値上限前後のときは腎機能低下に気づきにくく、早期の RPGN を見逃しやすい。また、腎機能低下の比較的緩徐な RPGN は、血清クレアチニンの上昇率が軽度(または eGFR の低下率が少なく)、CKD と区別しにくいこともあるため注意する。

6) 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎

1. 定義

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎とは、組織学的に半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈し、蛍光抗体法で係蹄壁に IgG の線状沈着(linear pattern)を認め、血清学的に抗 GBM 抗体が陽性となる腎炎である。抗 GBM 抗体型 RPGN は、一次性 RPGN としての抗 GBM 抗体型糸球体腎炎と、全身性(二次性)RPGN としての、肺出血を伴う Goodpasture 症候群に大別される。2012 年に改訂された Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)分類では、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は *in situ* 免疫複合体形成により発症する腎炎であるため、免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている¹⁾。なお、CHCC2012 では抗 GBM 抗体陽性の血管炎を抗 GBM 病(anti-GBM disease)とし、①腎限局型の抗 GBM 抗体型腎炎、②肺限局型抗 GBM 抗体型肺泡出血、③腎と肺の双方を障害する病型の 3 つを含む概念としている。

2. 病因・病態

抗 GBM 抗体は IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖の C 末端に存在する NC1 ドメインの N 末端側 17-31 位のアミノ酸残基(エピトープ A: E_A)と C 末端側 127-141 位のアミノ酸残基(エピトープ B: E_B)を抗原エピトープとして認識している。最近、これらのエピトープに加え、 $\alpha 5$ 鎖の NC1 ドメイン E_A 領域も抗原エピトープとして報告されている。通常の状態において

は、これらの抗原エピトープは IV 型コラーゲン $\alpha 345$ 鎖で構成された 6 量体中に存在し、基底膜内に埋没している(hidden antigen)。抗 GBM 抗体型 RPGN では、感染症(インフルエンザなど)、吸入毒性物質(有機溶媒、四塩化炭素など)、喫煙などにより肺・腎の基底膜の障害が生じ、 $\alpha 345$ 鎖の 6 量体が解離する²⁾ことで、 $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖の抗原エピトープが露出し、これに反応する抗 GBM 抗体が産生される。抗 GBM 抗体の基底膜への結合を足がかりに、好中球、リンパ球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が組織局所に浸潤し、さらにそれらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素、補体、凝固系なども関与し、基底膜の断裂が起こる。腎糸球体においては、断裂した毛細管係蹄壁から毛細血管内に存在するフィブリンや炎症性細胞などがボウマン嚢腔へ漏出するとともに、炎症細胞から放出されるサイトカインなどのメディエーターによってボウマン嚢上皮細胞の増殖、すなわち細胞性半月体形成が起こる。

以前より抗 GBM 抗体と ANCA の両者陽性の症例の存在が知られており、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎の約 30% で ANCA 陽性(特に MPO-ANCA が多い)となり、ANCA 陽性患者の約 5% で抗 GBM 抗体が陽性と報告されている^{3~5)}。近年、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎症例の多くでは、発症の 1 年以上前から低レベルの ANCA が陽性となっているとの報告⁶⁾がある。この際の ANCA による抗 GBM 型糸球体腎炎発症の機序として、ANCA に起因して GBM 障害が生じ、抗原エピトープが露出し、抗 GBM 抗体が産生されることが想定されている。

7) 免疫複合体型糸球体腎炎

1. 定義

免疫複合体型糸球体腎炎とは、組織学的に半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈し、蛍光抗体法で免疫複合体の係蹄壁・メサンギウム領域への顆粒状沈着(granular pattern)を認め、血清学的指標として抗 DNA 抗体、免疫複合体などが陽性となる腎炎である。免疫複合体型 RPGN は、一次性免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎と一次性糸球体腎炎としての

膜性腎症や IgA 腎症などに半月体形成を伴う場合、全身性(二次性)免疫複合体型糸球体腎炎としてのループス腎炎や紫斑病性腎炎に分けられる。免疫複合体の形成様式は、①循環血液中で免疫複合体を形成する循環免疫複合体形成と②流血中の抗体と腎に局在する抗原が腎局所で免疫複合体を形成する *in situ* 免疫複合体形成に大別される。前述のごとく、2012 年改訂 CHCC 分類では、*in situ* 免疫複合体形成により発症する腎炎である抗 GBM 抗体型糸球体腎炎も免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている¹⁾。

2. 病因・病態

免疫複合体型 RPGN では、流血中の免疫複合体 (DNA-抗 DNA 抗体など) が血管透過性の亢進した血管壁や免疫複合体のクリアランスが低下した局所に沈着して補体系を活性化し、アナフィラトキシン (C4a, C3a, C5a) やケモタキシン (C5a) が産生され、好中球、リンパ球、単球/マクロファージなどの炎症細胞が遊走・浸潤して、サイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素が放出され、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる。また、C5a と同時に産生される C5b は最終的に C5b-9 形成、すなわち membrane attack complex (MAC) 形成を引き起こし、炎症細胞の活性化や血管内皮細胞上の接着因子発現増強を介する炎症細胞集積、ならびに MAC 自体の血管内皮細胞障害によっても毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる⁷⁾。

● 参考にした二次資料

- a. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- b. Koyama A, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
- c. Churg J, et al. Classification of glomerular disease. In : Churg J, et al (eds). Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed, Igaku-Shoin : New York, Tokyo, 1995, p11.
- d. Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013 ; 65 : 1-11.
- e. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis : clas-

sification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988 ; 11 : 449-64.

- f. 尾崎承一, 他 : ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン, 2011.
- g. Walker RG, et al. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. Q J Med 1985 ; 54 : 75-89.
- h. Chen M, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 599-605.
- i. Tsuchiya N, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. J Rheumatol 2003 ; 30 : 1534-40.
- j. Falk RJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 4115-9.
- k. Arimura Y, et al. Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. Clin Nephrol 1993 ; 40 : 256-64.
- l. 川嶋聡子, 他 : MPO-ANCA 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞及び細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討. 日腎会誌 2009 ; 51 : 56-67.
- m. Kessenbrock K, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. Nat Med 2009 ; 15 : 623-5.

● 引用文献

1. Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013 ; 65 : 1-11.
2. Pedchenko V, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. N Engl J Med 2010 ; 363 : 343-54.
3. Levy JB, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. Kidney Int 2004 ; 66 : 1535-40.
4. Rutgers A, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 253-62.
5. Yang R, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1338-43.
6. Olson SW, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1946-52.
7. Belmont HM, et al. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 9-22.

Ⅱ 診 断

症候学・症状・検査所見

● 要 約

全身倦怠感や微熱，食欲不振，風邪症状，さらに短期間の体重減少を認めることがある。顕微鏡的血尿，ときに肉眼的血尿も認められる。変形赤血球やさまざまな細胞性円柱を伴う。蛋白尿は陽性だが，ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿による全身浮腫はまれである。最近，住民健診などによる検尿異常での発見例も増加している。RPGN の原因疾患が全身性疾患〔血管炎，全身性エリテマトーデス(SLE)など〕のときは，原疾患による上気道，肺(肺出血，間質性肺炎)，皮膚(紫斑，紅斑)，消化器(下血，腹痛)，神経など多彩な腎外症状を認める。血液検査では血清クレアチニンの上昇，eGFR の低下を認め，しばしば抗生物質抵抗性の CRP，赤沈上昇を認める。また，急速に進行する貧血，白血球(好中球優位)増多，血管炎症例では血小板増多を認める。補体値は血管炎ではしばしば上昇傾向を示し，SLE では低下する。RPGN の原因疾患同定に必要な疾患特異的自己抗体として，抗 GBM 抗体，抗好中球細胞質抗体(ANCA)，抗 dsDNA 抗体がある。画像検査で腎萎縮は比較的まれで，腎組織所見では，壊死性半月体形成性糸球体腎炎を示すことが多い。

RPGN 診断基準には，専門医への紹介を促すことを目的とした「RPGN の早期発見のための診療指針」と，専門医のための「RPGN の確定診断指針」がある。

● 1) 症状

RPGN は上述した定義を満たす，多彩な疾患を原因とする病態であり，RPGN に特異的な症状はないが，臨床現場では，原因として頻度の高い全身血管炎の症状を訴えてくることが多いのも事実である。これらを踏まえて，固定観念にとらわれることなく，尿異常と腎機能低下の進行がある場合，この疾患を疑い専門医への紹介や，確定検査に進むべきである。表 1 はわが国で 1996～2006 年度までに症例個別アンケート調査された RPGN 1,772 症例の初発症状を前駆症状，腎症状・尿所見，腎外症状に分けた頻度の推移の報告である¹⁾。

1. 前駆症状の特徴

RPGN 患者はしばしば漠然とした全身倦怠感や微

熱，食欲不振などを訴えて一般医家を訪れることがあり，上気道炎などの感冒様症状や感染症様症状もあり，一定しない。これらに伴って短期間に進む体重減少がかなりの頻度で認められ，問診で必ず聞き取りをするべきである。これらの初発症状から感染症や感冒などが疑われ，抗菌剤を投与されることが多いが，ほとんどが微熱をはじめとする炎症症状の改善は，全く認められないか，一定の改善があっても再増悪し，この時点で単なる感染症でないことに気づかれることが多い。これらの前駆症状を認める場合，当初から RPGN の可能性も疑って，尿検査や血清クレアチニンの推移を短期間で確認できるよう手配することが求められ，啓発を要するところである。一方，感染症による RPGN ではまれに抗菌薬のみで改善が認められる場合もある。

表 1 急速進行性腎炎症候群における初発症状の変化

	1998 年 以前 (A 期)	1999～ 2001 年 (B 期)	2002 年 以降 (C 期)
前駆症状			
倦怠感	45.2	66.7	73.6
発熱	42.9	50.8	51.2
食欲不振	34.0	54.2	60.2
上気道症状	25.1	31.2	33.5
関節痛	16.5	18.7	18.7
悪心	15.5	24.9	29.0
体重減少	14.2	25.5	33.5
腎症状・尿所見			
浮腫	34.0	47.0	51.2
チャンス尿異常	23.4	45.5	60.7
肉眼的血尿	12.2	16.5	14.1
乏尿	9.5	15.9	16.4
ネフローゼ症候群	7.5	14.6	17.8
急性腎炎	5.9	16.8	18.5
尿毒症症状	5.3	17.8	15.8
腎外症状			
肺野陰影	22.0	33.0	42.4
関節炎	16.3	14.3	12.7
間質性肺炎	14.6	20.2	24.5
肺胞出血	10.4	10.9	10.4
紫斑	9.2	9.7	11.6
下血	7.8	6.2	4.0
末梢神経障害	6.6	10.9	11.1
中枢神経障害	5.8	2.5	4.6
心臓疾患	5.1	10.6	10.4
紅斑	1.5	1.9	4.6

単位：％

(文献 1)より引用)

2. 腎症状・尿症状

顕微鏡的血尿が認められることが多いが、肉眼的血尿もときに自覚される。腎機能低下の比較的速い症例では乏尿や浮腫はしばしば認められ、ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿による全身浮腫もまれにある。一般医家での発見は、上記の非特異的症状が持続する際に尿検査が施行されることによる。一方、表 2 にもあるように近年特に目立つのは住民健診などによる自覚症状のない検尿異常がきっかけで見出される症例が増えてきていることである。健診受診者では経年的なデータを有していることが多く、例年になかった血尿や蛋白尿、円柱尿などが認められた場合、自覚症状は希薄でも再検査を勧めることが重要である。

3. 腎外症状

腎以外の臓器の症状は特に肺症状が多い。上記の非特異的症状に加えて、胸部 X 線による肺病変の存在がしばしば認められ、間質性肺炎や肺胞出血などもあり、血痰の訴えもときにあり、これらから RPGN の合併を疑って検査され、呼吸器領域で発見されることも多い。「肺腎症候群」とは狭義の意味では、Goodpasture 症候群におけるびまん性肺胞出血と RPGN 合併症例を指す言葉であるが、RPGN と肺症状の合併全体に広く用いられることもあり、特にわが国では ANCA 関連血管炎である MPA と間質性肺炎の合併が多い。一方、欧米では多い GPA に伴う鼻出血などの耳鼻科症状は、本疾患がわが国では比較的まれであることから、RPGN の初発症状としては頻度は少ない。肺以外では血管炎症例にみられる出血症状として下血や、脳出血、紫斑などは頻度が高い。神経症状もしばしば認められ、比較的急速に進行する手足の痺れ、筋力低下、歩行不全などの訴えがある。さらに味覚異常は高頻度に認められこれらから食欲不振につながることもある。また二次性の RPGN としては自己免疫疾患を含む全身炎症疾患に伴う関節炎症状、皮疹などが認められる。

2) 検査所見の特徴

1. 検尿異常

血尿は RPGN に高頻度にみられるが、慢性進行性の糸球体腎炎と異なり、変形赤血球のみならず、白血球やこれを含むさまざまな細胞性円柱を伴うことが多い。ときとして、変形を伴わない血尿が肉眼的にもみられるが、糸球体毛細血管の破綻よりもサイズの大きな血管炎による出血を考慮すべきである。蛋白尿はほぼ陽性となるが、頻度の高い血管炎に伴う蛋白尿はネフローゼ症候群を呈することはまれであり、免疫複合型腎炎ではときとして大量の蛋白尿を認める。

2. 血清クレアチニンの上昇

RPGN の定義として、急速に進行する血清クレアチニンの上昇がある。初診時の血清クレアチニン値はわが国のアンケートでは 2002 年以後平均 3.6 ± 2.8 mg/dL で、1998 年以前では 4.4 ± 3.1 であったものに

表 2 急速進行性腎炎症候群における初診時検査所見

	血清クレアチニン (mg/dL)		尿蛋白量 (g/日)		赤沈 (mm/時間)		血清 CRP (mg/dL)		血色素 (g/dL)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
一次性										
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群										
1998 年以前	6.7	4.2	2.3	2.8	102	42.0	8.6	8.8	9.5	1.9
1999～2001 年	7.6	7.6	3.5	2.8	102	32.3	9.6	9.3	9.2	1.9
2002 年以降	4.8	3.4	1.3	0.7	96	43.6	10.3	8.3	9.6	2.1
免疫複合体半月体形成性糸球体腎炎										
1998 年以前	4.8	3.4	1.5	1.1	91	50.0	3.8	3.7	9.4	2.2
1999～2001 年	3.1	0.3	3.4	2.8	53	0.0	1.6	1.5	9.6	1.8
2002 年以降	1.9	1.2	4.0	3.2	126	0.5	3.8	4.6	11.3	2.2
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎										
1998 年以前	4.7	3.5	1.9	1.9	87	42.3	5.1	5.6	9.4	2.2
1999～2001 年	3.6	2.7	2.4	2.8	94	39.1	5.1	5.0	9.4	2.2
2002 年以降	3.7	2.8	2.0	1.7	100	37.0	5.3	5.2	9.5	2.0
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎										
1998 年以前	6.3	3.0	4.7	1.3	76	24.1	2.4	2.1	9.8	0.7
1999～2001 年	4.8	4.6	3.9	3.7	81	42.0	3.6	5.2	10.4	2.7
2002 年以降	4.1	3.4	3.7	3.1	91	21.7	4.3	7.3	9.9	2.7
全身性										
Goodpasture 症候群										
1998 年以前	7.0	4.6	3.7	2.6	89	41.1	8.6	8.1	8.8	2.0
1999～2001 年	9.5	4.1	1.0	0.0	119	2.6	25.1	11.4	9.4	1.9
2002 年以降	6.4	2.9	2.4	1.6	115	9.6	16.8	7.2	10.3	1.3
全身性エリテマトーデス										
1998 年以前	2.4	1.8	5.3	3.9	77	44.8	2.5	5.9	9.0	2.0
1999～2001 年	3.1	1.6	4.8	3.0	59	29.3	1.2	0.8	9.6	0.9
2002 年以降	1.9	1.5	1.6	1.4	103	38.4	1.9	2.2	9.5	2.3
Wegener 肉芽腫症										
1998 年以前	4.5	5.3	0.9	0.4	93	38.5	10.3	9.7	9.8	1.6
1999～2001 年	4.1	4.2	0.8	0.8	121	18.8	10.6	4.9	9.3	2.6
2002 年以降	3.0	2.6	1.2	0.8	81	36.2	7.4	6.2	10.1	2.0
顕微鏡的多発血管炎										
1998 年以前	4.5	3.2	1.6	2.8	100	40.5	9.5	7.8	9.0	1.9
1999～2001 年	3.4	2.7	1.6	4.0	103	28.1	9.2	6.1	8.9	1.9
2002 年以降	3.3	2.4	1.4	1.4	93	34.3	7.5	6.7	9.2	1.9
全体										
1998 年以前	4.4	3.5	2.2	2.7	88	43.2	6.3	7.0	9.4	2.1
1999～2001 年	3.9	3.6	2.5	3.2	96	37.0	6.2	6.5	9.3	2.3
2002 年以降	3.6	2.8	2.0	2.0	94	37.4	6.2	6.4	9.6	2.1

GBM : glomerular basement membrane

(文献 1)より引用)

比し低下してきているが、依然として高値である。週当たりの上昇率は1998年までの症例では平均 0.535 ± 1.005 mg/dL を示している²⁾。原因疾患のなかでも、Goodpasture 症候群によるものが最も初診時の血清クレアチニン値が高く、進行速度も速いのが特徴で、免疫複合型腎炎である全身性エリテマトーデス (SLE) によるものが比較的低値で発見されている。これらの症例では前述した蛋白尿が多い傾向があり、浮腫症状で受診される率が高いと考えられる。一方、定義上は RPGN とはいえない軽度の血清クレアチニン上昇で尿所見異常により発見される症例もあり、高値を示すまで専門医への紹介を待つ必要はない。腎機能の指標としては、近年血清クレアチニン値から計算される eGFR の使用が一般的となっており、GFR の低下の進行としても診断されるため、今回の診療指針では eGFR の低下度を診断基準としている (診断基準の項参照)。

3. CRP と赤沈

全身炎症症状を反映して、RPGN ではしばしば CRP の高度な上昇があり、その上昇は抗生剤などの感染症治療に抵抗性であることがほとんどである。この上昇度と重症度には相関があり、重症度分類の1つの指標としている。赤沈は上昇しており、慢性炎症の証拠として有用である。

4. 貧血と血球異常

急速に進行する貧血はしばしば認められる。腎機能低下に伴った腎性貧血でもあるが、全身炎症による消耗性貧血でもあり、必ずしもエリスロポエチン治療に反応しない。ANCA 関連血管炎などでは白血球増多は必発で、特に好中球増多を示し、リンパ球はむしろ低下する。さらに血小板増多もしばしば認められる。一方、SLE では急性期に白血球 (リンパ球) と血小板減少が認められることが診断基準にもなっており、ANCA 関連血管炎との鑑別点となる。

5. 補体およびその他の特異な血清学的検査

一般的に頻度の高い血管炎に伴う RPGN では補体低下はなく、ときとして上昇するが、SLE の急性期では減少することはよく知られており、これも原因疾患の鑑別に有用である。さらに SLE などの自己免疫で高頻度に検出される抗核抗体は、血管炎ではまれにしか認められない。一方、特異的な自己抗体

である抗 GBM 抗体は Goodpasture 症候群では必発で、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の検出は MPA および GPA でそれぞれ MPO-ANCA, PR3-ANCA の陽性率が有意に高く、RPGN の原因疾患として高頻度であり、RPGN を疑った場合早急に検索を進めるべきである。

6. 血液・尿所見で予後を左右する因子

血清クレアチニン値は 2.6 mg/dL 以下の症例に対して、3~6 mg/dL の症例では有意に、それ以上ではさらに死亡率が上昇する (表 3)¹⁾。また腎死に対しても有意に寄与する。ANCA 関連血管炎では、ANCA 単独陽性例に比し、抗 GBM 抗体を伴った場合、有意に腎死率が上昇することが確認されており、必ずしも Goodpasture 症候群をきたしていなくても、本抗体の存在は糸球体傷害の進展の激しさと関連すると考えられる。

▶ A. 腎画像所見

腹部超音波法による腎所見は、RPGN では腎萎縮が認められることは比較的まれであり、わが国の1998年までの症例のアンケート調査では、腎萎縮例は全体の11%程度で、87%は正常サイズまたはやや腫大が認められたとされている。腎機能低下を認めた場合、慢性例か RPGN かの鑑別に、腹部超音波検査所見による腎萎縮の有無は有用である。

▶ B. 腎組織所見

RPGN では、その原因の確定診断と進行度、予後の見通しや治療による可逆性を判定するためにも、できる限り腎生検の施行を試みるべきである。一方、しばしば腎機能低下が進行しており、高齢者が多くリスクも高いことには、多疾患にもまして十分な配慮が必要である。その病態を反映する組織所見の詳細なパラメーターについては1998年にShigematsuらによって提示されたように糸球体、間質病変の急性期病変を表す grade と障害の経過を表す stage で分類して重症度を判断することが妥当とされている³⁾。しかしながらこの重症度判定はかなり詳細なスコア化が必要であり、これらのうち糸球体の半月体形成率とその病期、および尿細管・間質病変の程度のみをスコア化してステージ分類した簡易法で有意に腎予後との相関を認めることができたものの、その後の検討ではその有意性が消失してきて

表3 多変量解析(COX 比例ハザードモデル, ステップワイズ法)による死亡, 腎死に影響を与える因子

(Forward selection method, critical $F_{in}=0.05/F_{out}=0.1$)

(A) 死亡

予後因子	HR	(95% CI)	p
年齢(対照: 59 歳以下)			
60~69 歳	2.284	(1.383-3.772)	0.001
70 歳以上	4.286	(2.649-6.936)	0.000
血清 CRP(対照: <2.6 mg/dL)			
2.6~10 mg/dL	0.776	(0.538-1.120)	0.176
>10 mg/dL	1.315	(0.886-1.951)	0.175
肺病変(対照: 無)	2.169	(1.508-3.119)	0.000
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)			
3~6 mg/dL	2.250	(1.474-3.434)	0.000
>6 mg/dL	2.492	(1.636-3.797)	0.000
初期副腎皮質ステロイド投与量 PSL 換算(対照: <0.6 mg/kg/日)			
0.6~0.8 mg/kg/日	1.555	(0.996-2.429)	0.052
0.8~1.0 mg/kg/日	1.645	(1.005-2.692)	0.048
>1.0 mg/kg/日	2.132	(1.269-3.506)	0.003

Other variables considered: 性別, ANCA サブクラス, シクロホスファミド(CY)投与

(B) 腎死

予後因子	HR	(95% CI)	p
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)			
3~6 mg/dL	2.811	(1.595-4.957)	0.000
>6 mg/dL	11.513	(6.827-19.416)	0.000
ANCA サブクラス(対照: PR3-ANCA 単独)			
MPO-ANCA, PR3-ANCA 両者陽性	2.891	(0.788-10.611)	0.110
MPO-ANCA 単独	2.224	(0.699-7.077)	0.176
ANCA+抗 GBM 抗体	5.403	(1.474-19.806)	0.011
CY 投与(対照: 非投与)			
CY	0.683	(0.474-0.986)	0.042

Other variables considered: 年齢, 性別, 血清 CRP, 肺病変, 初期副腎皮質ステロイド投与量 PSL 換算

(文献 1)より引用)

おり, この簡便法についてはさらなる検討が必要である。

一方, 最も頻度の高い全身血管炎である ANCA 関連血管炎における組織による重症度のパラメーターに関しては, 欧米でも検討されてきたが, 2008 年にわが国からこれらを統合したパラメーターが提

案された⁴⁾。これは基本的に従来の RPGN のパラメーターに血管病変のパラメーターを加えたものであり, 現在その有用性の検証がなされつつある。この間, 欧米から糸球体の半月体形成率とその進行度のみで病変を 4 種(巣状型, 細胞性半月体型, 混合型, 硬化型)に分類して 5 年後の腎予後への影響を検討し, 有意にこの順番で腎予後がよかったことを提示し⁵⁾, この疾患群では糸球体病変のみの解析で有効との報告がなされた。これに対して中国の単施設の検討では, 混合型, 細胞性半月体型の順序が異なっていた⁶⁾。一方, 全身血管炎でも MPA が中心で腎生検が比較的早期に施行されているわが国で行った 87 例の MPA のみによる調査では, 硬化型が図抜けて予後が悪い以外は有意な差をもって予後を規定できないことが証明された⁷⁾。これらの結果よりわが国では組織重症度判定には, 間質病変の情報を加味することが重要であり, 今後独自の検証が必要であると結論づけられた。

3) RPGN の診断基準

RPGN は複合する原因からなる疾患群であるが, 発見時の血清クレアチニン値の平均値からも明らかのようにしばしば進行した状態で発見され, 腎機能廃絶や死亡を防ぐには専門医の下での早期かつ十分な治療の開始が急務となる。そのため一般医家を含むすべての科で早期にこの疾患を疑って専門医への紹介を促すことを目的として, 初診時から適応できる「RPGN の早期発見のための診療指針」が, ①尿異常, ②腎機能低下, ③全身炎症所見を柱として作成されており, この段階で疑われた場合, 1~2 週以内に再検査を行うことが勧められる。このたびの RPGN の診療指針第 2 版では表 4 のように規定された¹⁾。特に今回は概念として定着してきた CKD の定義で用いられる $eGFR < 60$ mL/分を指標とすることで, 血清クレアチニン値の軽微な上昇では気づきにくい腎機能低下でも本疾患の初期症状の可能性があることを警告している。また検尿異常については特に注意を払う必要がある。定期健診や人間ドックで, 血液検査上腎機能正常で, かつ炎症所見が乏しいにもかかわらず検尿異常のみで発見される例も増

えてきており、経年的観察で潜血陽性化や、沈渣で変形を伴う赤血球、さらに赤血球や白血球を伴う円柱尿の新たな発現は、本疾患を念頭に置いて専門医への受診を強く勧めることである。一方、腎機能低下が明らかな場合、一般に行える腹部超音波検査での腎萎縮の有無はこの段階でチェックすべきであり、RPGN では腎萎縮は少ないが、たとえ腎萎縮があったとしても明らかな腎機能低下の進行時にはCKDにさらにRPGNが発症した可能性も考え専門医への紹介が必要である。

RPGN の確定診断を行う専門医が用いる診断基準としてわが国では①週単位の短期間に進行する腎機能低下と②腎炎様の尿異常を示すことを明記した確定診療指針を提示している(表5)¹⁾。腎機能低下の確認には、問診や、紹介医以外の医療機関のデータなど直近の腎機能の情報を得るためにあらゆる努力をする。また画像による腎実質障害や萎縮の診断には腹部超音波検査やCT(しばしば造影は不可)検査で、皮質の輝度や皮髄境界の確認、皮質の厚さ、腎サイズの計測から画像上でのCKDとの鑑別を行う。一方、腎生検は、高齢者が比較的多いことやリスクが高いことも十分考慮のうえで、熟練した専門医の下で可能な限り施行することを目指し、確定診断を行うことが望まれる。

4) RPGN をきたす代表的疾患の診断基準

RPGN はさまざまな要因により、一次性および二次性(全身性)に発症する。わが国における代表的なRPGN をきたす疾患として原発性血管炎症候群、Goodpasture 症候群、全身性エリテマトーデス、IgA 血管炎、少数ではあるが悪性腫瘍やクリオグロブリン血症等があげられる(表6)¹⁾。また、感染症に続発するRPGN の報告もあり、溶連菌感染後糸球体腎炎、感染性心内膜炎、C 型肝炎ウイルス感染症があげられる。

わが国におけるRPGN の原疾患として頻度の高い原発性血管炎症候群を中心にRPGN をきたす疾患の診断について記述する。ただし本診断基準の使用には、はじめに感染症や悪性腫瘍、膠原病を除外

表4 急速進行性糸球体腎炎早期発見のための診断指針

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿、円柱尿)^{注1}
- 2) eGFR<60 mL/分/1.73 m²^{注2}
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記1)~3)を認める場合、「RPGN の疑い」として、腎専門病院への受診を勧める。ただし、腎臓超音波検査が実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチンを再検し、eGFR を再計算する。

注1：近年、健診などによる無症候性尿所見異常を契機に発見される症例が増加している。最近出現した尿所見異常については、腎機能が正常であってもRPGN の可能性を念頭に置く必要がある。

注2：eGFR の計算は、わが国のeGFR 式を用いる。

(文献1)より引用、一部改変)

表5 急速進行性糸球体腎炎症候群確定診断指針

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する)
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 過去の検査歴などがない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、臨床症候や腎臓超音波検査、CT などにより、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境界、尿路閉塞などのチェックにより、慢性腎不全との鑑別も含めて、総合的に判断する。

(文献1)より引用)

することが重要である。またANCA は血管炎以外に、感染性心内膜炎などの感染症、全身性エリテマトーデスなどの膠原病でも陽性を示すことがあるため注意が必要である。

1. 原発性血管炎症候群の診断について

原発性血管炎は病理組織学的には血管壁の破壊を伴うフィブリノイド壊死を呈する壊死性血管炎である。結節性動脈周囲炎(periarteritis nodosa : PN)が1866年初めて報告され⁸⁾、これに加えて多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA)(これまでのWegener 肉芽腫症)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA)(これまでのChurg-Strauss 症候群)などの疾患も報告された。

1990年に発表された米国リウマチ学会(ACR)分類基準⁹⁾には、当時まだ疾患概念が確立されてい

表 6 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型の推移

	1998 年以前 (A 期)		1999～2001 年 (B 期)		2002 年以降 (C 期)		全体	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
一次性								
半月体形成性糸球体腎炎								
抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎	39	4.4	20	6.2	22	3.9	81	4.6
免疫複合型半月体形成性糸球体腎炎	26	2.9	3	0.9	6	1.1	35	2.0
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	345	39.0	151	47.0	249	43.9	745	42.0
混合型半月体形成性糸球体腎炎	19	2.1	5	1.6	7	1.2	31	1.7
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	14	1.6	2	0.6	12	2.1	28	1.6
半月体形成を伴う糸球体腎炎								
膜性増殖性糸球体腎炎	9	1.0	2	0.6	4	0.7	15	0.8
膜性腎症	2	0.2	2	0.6	1	0.2	5	0.3
IgA 腎症	25	2.8	9	2.8	9	1.6	43	2.4
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	4	0.5	2	0.6	2	0.4	8	0.5
その他の一次性糸球体腎炎	2	0.2	0	0.0	1	0.2	3	0.2
全身性								
Goodpasture 症候群	14	1.6	5	1.6	8	1.4	27	1.5
全身性エリテマトーデス	50	5.7	5	1.6	11	1.9	66	3.7
Wegener 肉芽腫症	23	2.6	9	2.8	14	2.5	46	2.6
顕微鏡的多発血管炎	157	17.8	58	18.1	129	22.8	344	19.4
その他の壊死性血管炎	6	0.7	5	1.6	4	0.7	15	0.8
紫斑病性腎炎	18	2.0	5	1.6	13	2.3	36	2.0
クリオグロブリン血症	5	0.6	3	0.9	4	0.7	12	0.7
関節リウマチ	18	2.0	2	0.6	4	0.7	24	1.4
悪性腫瘍	2	0.2	1	0.3	0	0.0	3	0.2
その他の全身性疾患	22	2.5	9	2.8	9	1.6	40	2.3
感染症								
溶連菌感染後糸球体腎炎	8	0.9	2	0.6	0	0.0	10	0.6
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	1	0.1	2	0.6	3	0.5	6	0.3
C 型肝炎ウイルス	1	0.1	1	0.3	0	0.0	2	0.1
その他	13	1.5	2	0.6	5	0.9	20	1.1
薬剤性	7	0.8	1	0.3	2	0.4	10	0.6
その他	7	0.8	1	0.3	9	1.6	17	1.0
不明	47	5.3	14	4.4	39	6.9	100	5.6
全体	884	100	321	100	567	100	1,772	100

GBM : glomerular basement membrane

(文献 1)より引用)

かった MPA や、診断に有用なマーカーである ANCA の記載がなかった。その後、1994 年に Chapel Hill で開かれた国際会議 (Chapel Hill Consensus Conference : CHCC) において、血管径と病理組織所見を中心に分類され¹⁰⁾、このなかで初めて MPA という疾患概念が提唱された。高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などを大型血管炎、結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa : PAN) や川崎病は中型血管炎、GPA/EGPA/MPA は小型血管炎として区別された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものを MPA

と定義し、GPA や EGPA と区別した。

2. わが国における原発性血管炎症候群の診断

わが国では 1998 年厚生労働省難治性血管炎研究班により ANCA を取り入れた各疾患の診断基準が作成されている¹¹⁾。現在、厚生労働省難治性血管炎調査研究班と厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班が共同で行っている「ANCA 関連血管炎・RPGN の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)」により、わが国の診断基準の再検証が進められている。

表 7 Wegener 肉芽腫症の診断基準

1. 主要症状
(1) 上気道 (E) の症状 E: 鼻 (膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼 (眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳 (中耳炎), 口腔・咽頭痛 (潰瘍, 嚥声, 気道閉塞)
(2) 肺 (L) の症状 L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難
(3) 腎 (K) の症状 血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧
(4) 血管炎による症状 ① 全身症状: 発熱 (38℃以上, 2 週間以上), 体重減少 (6 カ月以内に 6 kg 以上) ② 臓器症状: 紫斑, 多関節炎 (痛), 上強膜炎, 多発性単神経炎, 虚血性心疾患, 消化管出血, 胸膜炎
2. 主要組織所見
① E, L, K の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎 ② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死生半月体形成腎炎 ③ 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
3. 主要検査所見
Proteinase 3 (PR 3) ANCA (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA) が高率に陽性を示す。
4. 判定
① 確実 (definite) (a) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のそれぞれ 1 臓器症状を含め主要症状の 3 項目以上を示す例 (b) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の 2 項目以上および, 組織所見①, ②, ③の 1 項目以上を示す例 (c) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の 1 項目以上と組織所見①, ②, ③の 1 項目以上および C (PR-3) ANCA 陽性の例
② 疑い (probable) (a) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のうち 2 項目以上の症状を示す例 (b) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか 1 項目および, 組織所見①, ②, ③の 1 項目を示す例 (c) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか 1 項目と C (PR-3) ANCA 陽性を示す例
5. 参考となる検査所見
① 白血球, CRP の上昇 ② BUN, 血清クレアチニンの上昇
6. 鑑別診断
① E, L の他の原因による肉芽腫性疾患 (サルコイドーシスなど) ② ほかの血管炎症候群 (顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎, Churg-Strauss 症候群) など
7. 参考事項
① 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のすべてが揃っている例は全身型, 上気道 (E), 下気道 (L) のうち単数もしくは 2 つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。 ② 全身型は E, L, K の順に症状が発現することが多い。 ③ 発症後しばらくすると, E, L の病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。 ④ E, L の肉芽腫による占拠性病変の診断に CT, MRI 検査が有用である。 ⑤ PR-3ANCA の力価は疾患活動性と平行しやすい。

(難治性血管炎分科会, 1998 年)

▶ A. GPA (Wegener 肉芽腫症) の診断基準 (表 7)

GPA は CHCC において小型血管炎に分類される疾患であり, 「気道に起こる炎症性肉芽腫かつ小～中血管に起こる壊死性血管炎である」と定義されている⁴⁾。眼窩, 副鼻腔, 中耳等の上気道炎症を初発として, 下気道および腎障害をきたす疾患である。血液所見として PR3-ANCA の陽性率はわが国では

60%程度と報告されている¹²⁾。

▶ B. MPA の診断基準

MPA は CHCC では小型血管に分類される疾患であり, 大半の症例が ANCA 陽性を示すことから, 1998 年にわが国で作成された診断基準 (表 8) において, PAN から分離・独立した疾患となった。この診断基準はわが国に多い MPO-ANCA 陽性を主要検

表 8 顕微鏡的多発血管炎の診断基準

【主要項目】
(1) 主要症候 ①急速進行性糸球体腎炎 ②肺出血、もしくは間質性肺炎 ③腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など
(2) 主要組織所見 細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤
(3) 主要検査所見 ①MPO-ANCA 陽性 ②CRP 陽性 ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇 ④胸部 X 線所見：浸潤陰影(肺胞出血)、間質性肺炎
(4) 判定 ①確定(definite) (a) 主要症候の 2 項目以上を満たし、組織所見が陽性の例 (b) 主要症候の①および②を含め 2 項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例 ②疑い(probable) (a) 主要症候の 3 項目を満たす例 (b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例
(5) 鑑別診断 ①結節性多発動脈炎 ②Wegener 肉芽腫症 ③アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群) ④川崎病血管炎 ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど) ⑥紫斑病血管炎
【参考事項】
(1) 主要症候の出現する 1～2 週間前に先行感染(多くは上気道感染)を認める例が多い。
(2) 主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する。
(3) 多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する。
(4) 治療を早期に中止すると、再発する例がある。
(5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

(難治性血管炎分科会, 1998 年)

査所見のなかに組み入れ、組織所見が得られなくとも臨床症候・検査所見のみで MPA と診断できる点が特徴的である¹¹⁾。ただし MPA の診断基準の主要検査項目には、MPA で高頻度にみられる MPO-ANCA 陽性があげられているが、低頻度ながら

表 9 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)診断基準

1. 主要臨床所見 (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎 (2) 好酸球増加 (3) 血管炎による症状(発熱 38℃以上、2 週以上)、体重減少(6 カ月以内に 6 kg 以上)・多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛(炎)、筋肉痛(筋力低下))
2. 臨床経過の特徴 主要所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する
3. 主要組織所見 (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性、またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在 (2) 血管外肉芽腫の存在
4. 判定 (1) 確定(definite) (a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ 1 つ以上を示し、同時に、主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎) (b) 主要臨床所見 3 項目を満たし、臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss 症候群) (2) 疑い(probable) (a) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎) (b) 主要臨床所見 3 項目を満たすが、臨床経過の特徴を示さない場合(Churg-Strauss 症候群)
5. 参考となる検査所見 (1) 白血球増加(1 万/μL) (2) 血小板数増加(40 万/μL) (3) 血清 IgE 増加(600 U/mL 以上) (4) MPO-ANCA 陽性 (5) リウマトイド因子陽性 (6) 肺浸潤陰影

(これら検査所見はすべての例に認められるとは限らない)
(難治性血管炎分科会, 1998 年)

PR3-ANCA 陽性の MPA や MPO-ANCA 陽性の GPA が存在することに注意が必要である。

▶ C. EGPA の診断基準(表 9)

CHCC 分類では EGPA は「気道における好酸球を多数認める肉芽腫性炎症所見がある小～中型血管の壊死性血管炎で、喘息と好酸球増多症がみられる」と定義されている¹⁰⁾。わが国での疫学調査で、約 50% の患者で MPO-ANCA が陽性となる¹³⁾。特徴的な臨床症状として気管支喘息とそれに続く好酸球の増多、さらには、多発単神経炎、呼吸器障害などがあげられ、診断基準の主要症候に組み込まれている。

表 10 結節性多発動脈炎の診断基準

【主要項目】
(1) 主要症候 ① 発熱 (38℃ 以上, 2 週以上) と体重減少 (6 カ月以内に 6 kg 以上) ② 高血圧 ③ 急速に進行する腎不全, 腎梗塞 ④ 脳出血, 脳梗塞 ⑤ 心筋梗塞, 虚血性心疾患, 心膜炎, 心不全 ⑥ 胸膜炎 ⑦ 消化管出血, 腸閉塞 ⑧ 多発性単神経炎 ⑨ 皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽, 紫斑 ⑩ 多関節痛 (炎), 筋痛 (炎), 筋力低下
(2) 組織所見 中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在
(3) 血管造影所見 腹部大動脈分枝 (特に腎内小動脈) の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞
(4) 判定 ① 確実 (definite) 主要症候 2 項目以上と組織所見のある例 ② 疑い (probable) (a) 主要症候 2 項目以上と血管造影所見の存在する例 (b) 主要症候のうち①を含む 6 項目以上存在する例
(5) 参考となる検査所見 ① 白血球増加 (10,000/μL 以上) ② 血小板増加 (400,000/μL 以上) ③ 赤沈亢進 ④ CRP 強陽性
(6) 鑑別診断 ① 顕微鏡的多発血管炎 ② ウェゲナー肉芽腫症 ③ アレルギー性肉芽腫性血管炎 ④ 川崎病血管炎 ⑤ 膠原病 (SLE, RA など) ⑥ 紫斑病血管炎
【参考事項】
(1) 組織学的にⅠ期変性期, Ⅱ期急性炎症期, Ⅲ期肉芽期, Ⅳ期瘢痕期の 4 つの病期に分類される。 (2) 臨床的にⅠ, Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候, Ⅲ, Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。 (3) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが, 特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

(難治性血管炎に関する調査研究班, 2011 年)

▶ D. PAN の診断基準 (表 10)

PAN は病理学的, 中型血管炎を主とした壊死性血管炎で通常 ANCA は陰性である。原因が明らか

でない特発性と B 型肝炎ウイルス感染に関連した PAN に分けられる。発熱をはじめとした全身症状と, 末梢神経や関節, 消化器, 腎などに多様な臓器障害を引き起こす。

3. 欧米における原発性血管炎症候群の診断について

ACR⁹⁾/CHCC¹⁰⁾ の分類基準においては病理組織が得られない場合, 分類ができないという問題が生じていた。このような背景から, 2007 年, Watts ら¹⁴⁾ は疫学研究への適用を目的として, 原発性全身性血管炎の臨床診断 (表 11) に続いて, ACR/CHCC の分類基準, 血管炎代用マーカー (表 12), 血清学的な評価として ANCA 所見を利用し, ANCA 関連血管炎 3 疾患 (GPA/EGPA/MPA) と古典的 PAN の段階的診断アルゴリズムを提唱し, European Medicines Agency (EMA) algorithm¹⁴⁾ として知られている (図)。2008 年から EULAR と ACR を中心に, 国際的に統一された基準が必要であるとの認識が高まり, 新しい血管炎の概念・定義, 分類基準, 診断基準の作成が進んでいる。現在, 新たな分類に則った症例の鑑別 (分類) の確認研究 (Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis: DCVAS) が日本も参画して国際的に進んでいる。

4. そのほかの RPGN を二次性にきたす疾患の診断について

RPGN をきたす疾患として原発性血管炎症候群以外にも少数ながら Goodpasture 症候群, SLE, IgA 血管炎, クリオグロブリン血症, 悪性腫瘍, 感染症, 薬剤性の報告がある (表 6)。原発性血管炎症候群よりも低頻度ではあるが, まずこれらの二次性疾患を鑑別診断にあげることが重要である。

▶ A. 悪性腫瘍

RPGN と悪性腫瘍との合併症例では, 膜性増殖性糸球体腎炎等の糸球体疾患, アミロイドーシス, 播種性血管内凝固, 悪性腫瘍の浸潤, 薬剤や高カルシウム血症による腎障害などさまざまな原因の鑑別が必要である。また, 英国において ANCA 関連血管炎が悪性腫瘍の罹患リスクとなるという研究がある¹⁶⁾。わが国でも ANCA 関連血管炎患者の悪性腫瘍罹患率が健常人よりも高値であると報告されてい

表 11 原発性全身性血管炎：エントリー基準と病態定義

原発性全身性血管炎(ANCA 関連血管炎あるいは結節性多発血管炎)の臨床診断を行う。可能であれば少なくとも3カ月は観察を継続する。診断時年齢は16歳以上である。以下の3つの項目(A, B, C)をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する。

(A) 症候が ANCA 関連血管炎または結節性多発動脈炎に特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと
組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。

(B) 以下の項目のうち少なくとも1つを満足すること

1. 組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変

血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変は米国リウマチ学会(ACR)の Wegener 肉芽腫症分類基準で定義されているものとする：血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見。

2. ANCA 陽性

MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性である(ELISA 測定ができない施設では間接蛍光抗体法による ANCA 陽性でもよい)。

3. 血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見

- ・神経生理学的検査による多発単神経炎
- ・血管造影(MR 血管画像または腹腔内血管造影)による結節性多発動脈炎所見
- ・頭頸部と胸部の CT または MRI による眼窩後部と気管病変

4. 好酸球増多(>10%または $>1.5 \times 10^9/L$)

(C) 病状を説明する他の疾患のないこと。特に以下の疾患を除外できる

1. 悪性腫瘍
2. 感染症(B型・C型肝炎感染, HIV, 結核, 亜急性心内膜炎)
3. 薬剤性血管炎(ヒドララジン, プロピルチオウラシル, アロプリノールを含む)
4. 二次性血管炎(関節リウマチ, SLE, シェーグレン症候群, 結合組織病)
5. ペーチェット病, 高安大動脈炎, 巨細胞性動脈炎, 川崎病, 本態性クリオグロブリン血症, ヘノッホ・シェーンライン紫斑病, 抗 GBM 抗体関連疾患)
6. 血管炎類似疾患(コレステロール塞栓症, calciphylaxis, 劇症型抗リン脂質抗体症候群, 心房粘液腫)
7. サルコイドシス

(補足) 腎あるいは皮膚生検組織の IgA 沈着はシェーンライン・ヘノッホ紫斑病を、また抗 GBM 抗体の検出はグッドパスチャー症候群を疑う所見である。しかし、IgA 組織沈着と抗 GBM 抗体は ANCA 関連血管炎でも認めることがあり、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病とグッドパスチャー症候群の除外は個々の医師が判断する。

(文献 15)より引用)

表 12 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
Wegener 肉芽腫症 (上・下気道の肉芽腫性炎症)	1. 胸部X線検査で1カ月を超えて存在する固定性肺浸潤、結節あるいは空洞(感染症や悪性腫瘍が除外されること) 2. 気管支狭窄 3. 1カ月を超える血清鼻汁と鼻垢、あるいは鼻の潰瘍 4. 3カ月を超える慢性副鼻腔炎、中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘍あるいは炎症(偽腫瘍) 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患
腎血管炎(糸球体腎炎)	1. 10%を超える変形赤血球または赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で2+以上の血尿と蛋白尿
肺血管炎(肺泡出血および間質性肺炎)	1. 血痰、喀血あるいは気管支鏡検査で確認された肺泡出血 2. 胸部X線あるいはCT検査により診断された間質性肺炎(感染症や薬剤性肺障害などの他の原因による間質性肺炎、間質性肺病変が除外されること)

(文献 15)より引用)

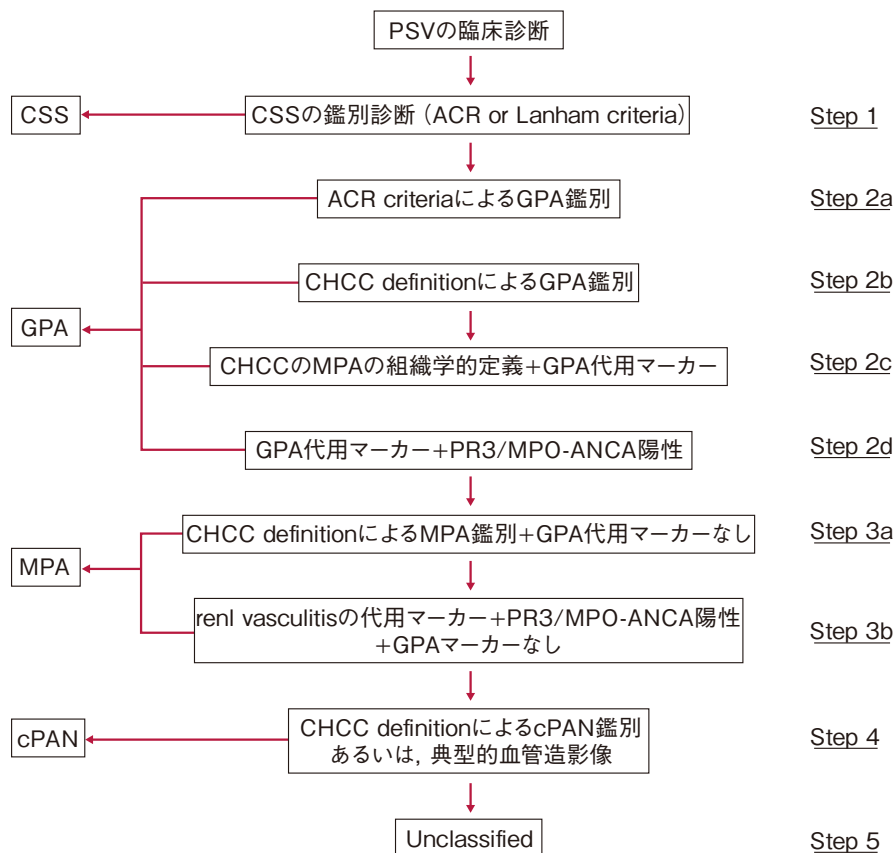


図 原発性全身性血管炎分類アルゴリズム (EMEA vasculitis classification algorithm) : ANCA 関連血管炎および結節性多発血管炎

PSV : primary systemic vasculitis, ACR : American College of Rheumatology, CHCC : Chapel Hill Consensus Conference, CSS : Churg-Strauss syndrome, cPAN : classic polyarteritis nodosa, MPO : myeloperoxidase, PR3 : proteinase 3

(文献 8)より引用改変)

る¹⁷⁾ため、ANCA 関連血管炎患者に対する悪性腫瘍のスクリーニングは診断上重要であると考えられる。

▶ B. 感染症

溶連菌感染後急性糸球体腎炎は95%が数週間で自然寛解するが、約1%はRPGNの経過をとるといふ報告がある¹⁸⁾。

感染性心内膜炎では、塞栓や膿瘍だけでなく半月体形成を伴う管内増殖性腎炎をきたし、RPGNの経過をとる。この腎炎の発症には、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) や緑色連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*) などの細菌抗原と免疫複合体が関与していると考えられている。ときにPR3-ANCA陽性となることがある。

脳室腹腔シャントなどのシャント留置に伴い、血

尿、蛋白尿、腎機能障害をきたすことがある。このようなシャント腎炎は、免疫グロブリン沈着を伴うメサングウム増殖性腎炎や膜性増殖性糸球体腎炎の組織像を呈し、細菌抗原に対する免疫反応が主因と考えられている。ときにPR3-ANCA陽性となることがある¹⁹⁾。

黄色ブドウ球菌感染症、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染症による腎炎として、黄色ブドウ球菌もしくはMRSAの感染中または感染後に、ネフローゼレベルの蛋白尿を伴うRPGNを呈することが報告されている²⁰⁾。このような感染症に伴うRPGNにおいては、臨床的背景に糖尿病、肝硬変、悪性腫瘍を有することがほとんどであるため、診断

において背景となり得る疾患のスクリーニングが重要である。

▶ C. C型肝炎

C型肝炎感染では、C型肝炎ウイルスを含む免疫複合体などによる膜性増殖性糸球体腎炎をきたすことが多く、臨床経過として RPGN を呈することがある。50～70%の症例で、クリオグロブリンが検出される。ウイルス血症と蛋白尿との間に関連が認められる。

▶ D. 薬剤性

薬剤による RPGN としては、抗菌薬ではアミノ配糖体による尿細管障害、非ステロイド性消炎鎮痛薬による間質性腎炎、抗腫瘍薬ではシスプラチンによる尿細管壊死、抗リウマチ薬ではペニシラミンおよび抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルによる ANCA 陽性半月体形成性腎炎などがある。診断においてはこれらの薬剤の服用歴を聴取することが重要である。

● 参考文献

- 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告。急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版。日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- 急速進行性腎炎症候群の診療指針。日腎会誌 2002 ; 44 : 55-82.
- Shigematsu H, et al. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions : Clin Exp Nephrol 1998 ; 2 : 330-8.
- Joh K, et al. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 277-91.
- Berden AE, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1628-36.
- Chang DY, et al. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis : a study of 121 patients in a single center. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2343-9.
- Muso E, et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 659-62.
- Kussmaul A, et al. Übereinenichtbisherbeschriebeneigen-thumliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskelahmungeinhergeht. Deutsche Archiv Klinische Medizin 1866 ; 1 : 484-518.
- Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990 ; 33 : 11017.
- Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994 ; 37 : 187-92.
- 吉田雅治, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成 10 年度報告書。1999 ; 239-46.
- Koyama A, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
- 天野宏一. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg Strauss 症候群) の本邦における実態解明に関する研究。厚生労働科学研究費補助金難治性血管炎に関する調査研究平成 21 年度総括・分担研究報告書。2010 : 98-9.
- Watts R, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007 ; 66 : 222-7.
- 山村昌弘, 他. ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」実施計画の策定, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 平成 20 年度研究終了報告書。2009 ; 77-102.
- Pankhurst T, et al. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2004 ; 43 : 1532-5.
- 軽部美穂, 他. ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍。Annual Review 腎臓 2007。東京 : 中外医学社, 2007 ; 69-75.
- Naicker S, et al. Infection and glomerulonephritis. Semin Immunopathol 2007 ; 29 : 397-414.
- Iwata Y, et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : e11-16.
- Koyama A, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. Kidney Int 1995 ; 47 : 207-16.

Ⅲ 疫学・予後

発症率・有病率・治療成績

要 約

RPGN は比較的まれな疾患であるが、近年わが国での患者数は増加傾向にある。わが国、諸外国ともに RPGN の正確な発症率、有病率は明らかにされていないが、近年の全国アンケート調査の結果、わが国の RPGN による新規受療者は約 1,600～1,800 人と推定されている。2006 年度までに集積された 1,772 例の全国アンケート調査に基づくわが国の RPGN の特徴を列挙すると、最も多い病型は pauci-immune 型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、次いで MPA である。発症時年齢は近年になるほど高齢化している。また、RPGN 全体、ANCA 陽性 RPGN の生命予後、腎予後は近年改善傾向にある。一方、抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は近年においてもきわめて不良である。また、RPGN の主たる死因は近年においても感染症である。

1) 疫学(発症率、有病率、年次推移、発症年齢、原疾患の割合など)

腎疾患のうちで RPGN は比較的まれな疾患ではあるが、2000 年代よりわが国での患者数の増加が報告されている。RPGN は特定疾患医療受給の対象外疾患であり、受給者証の発行数を用いたわが国の正確な人口当たりの発症数率、有病率の確認が不可能であり、正確な疾患疫学は不明である。しかし、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)進行性腎障害に関する調査研究班(旧 厚生省を含む)を中心とした過去の調査を元に参考となるわが国の RPGN の疫学情報を列挙する。①RPGN による年間受療患者数は 1998 年度 1,500 人が 2003 年度には 3,700 人と推計され、約 2.5 倍に増加している¹⁾。②さらに、2010 年度のわが国の RPGN による新規受療者は約 1,600～1,800 人と推定されている²⁾。③また、日本腎臓学会および進行性腎障害に関する調査研究班主導で実施されている腎臓病総合レジストリーの 2007、2008 年の登録 1,156 例のうち RPGN は

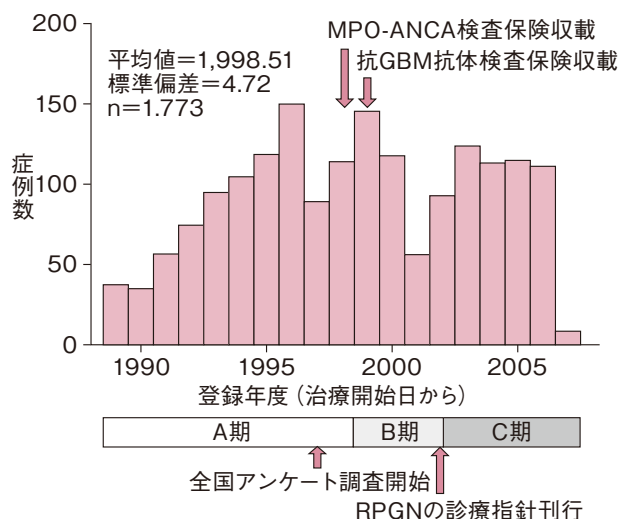


図1 厚生労働省研究班による RPGN 症例集積状況 (文献6)より引用)

113 例(4.7%)である³⁾。2010 年 12 月現在では、腎生検実施例 8,670 例のうち RPGN は 515 例(5.9%)を、腎生検未実施重点疾患 948 例のうち RPGN は 42 例(4.4%)を占めている⁴⁾。④わが国で RPGN を原疾患とする透析導入患者数は 1994 年の 145 人から 2011

表 1 わが国の RPGN の臨床病型、男女比、発症時年齢の推移

	1998 年以前 (A 期)				1999~2001 年 (B 期)				2002 年以降 (C 期)			
	男女比	発症年齢(歳)			男女比	発症年齢(歳)			男女比	発症年齢(歳)		
		平均値	標準偏差	範囲		平均値	標準偏差	範囲		平均値	標準偏差	範囲
一次性												
半月体形成性糸球体腎炎												
抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎	1: 1.05	52.05	16.51	10~79	1: 1.22	54.83	18.82	19~83	1: 1.44	61.59	18.34	11~77
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	1: 0.86	54.27	18.66	14~77	1: 0.50	70.00	9.09	60~82	1: 1.00	51.50	24.82	11~75
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	1: 1.24	61.85	14.95	6~88	1: 0.84	64.98	14.13	13~91	1: 1.00	67.28	13.12	1~92
混合型半月体形成性糸球体腎炎	1: 1.25	60.84	15.61	6~82	1: 4.00	64.80	9.20	50~73	1: 1.33	51.29	26.24	8~72
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	1: 0.44	56.62	23.92	8~84	0: 1.00	73.00	14.00	59~87	1: 1.00	63.36	15.29	29~81
半月体形成を伴う糸球体腎炎												
膜性増殖性糸球体腎炎	1: 0.29	50.56	26.50	6~75	1: 0.00	71.50	6.50	65~78	1: 0.00	74.75	1.30	73~76
膜性腎症	1: 1.00	59.00	3.00	56~62	1: 1.00	41.00	27.00	14~68	1: 0.00	21.00	0.00	21~21
IgA 腎症	1: 0.41	40.32	19.38	8~75	1: 0.29	56.11	14.39	31~77	1: 0.33	42.78	26.03	8~78
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	1: 2.00	53.75	14.15	30~65	1: 1.00	40.00	30.00	10~70	1: 0.00	64.00	1.00	63~65
その他の一次性糸球体腎炎	1: 0.00	60.50	3.50	57~64					0: 1.00	3.00	0.00	3~3
全身性												
Goodpasture 症候群	1: 1.33	54.36	15.46	23~76	1: 0.67	62.20	9.43	45~72	1: 0.33	70.88	10.64	57~93
全身性エリテマトーデス	1: 1.94	35.84	14.55	13~72	0: 1.00	55.80	11.03	44~75	1: 1.75	46.73	19.04	15~75
Wegener 肉芽腫症	1: 0.69	46.68	17.36	16~85	1: 0.50	57.11	12.15	77~32	1: 0.75	55.71	18.21	14~80
顕微鏡的多発血管炎	1: 1.13	64.60	11.98	7~87	1: 1.52	65.14	16.08	5~91	1: 1.02	68.77	12.00	7~88
その他の壊死性血管炎	1: 1.00	60.67	9.83	75~47	1: 4.00	52.00	21.42	14~79	1: 0.33	69.25	14.55	46~83
紫斑病性腎炎	1: 0.80	45.83	19.98	11~75	1: 4.00	39.40	24.30	11~77	1: 0.63	52.33	28.35	5~82
クリオグロブリン血症	1: 4.00	60.00	9.06	51~77	1: 2.00	58.00	12.19	47~75	1: 1.00	56.75	23.25	17~74
関節リウマチ	1: 2.00	58.33	13.25	22~77	0: 2.00	68.50	10.50	58~79	0: 1.00	64.50	7.40	52~70
悪性腫瘍	1: 0.00	62.50	3.50	59~66	0: 1.00	59.00	0.00	59~59				
その他の全身性疾患	1: 2.67	41.00	21.80	3~72	1: 8.00	54.22	13.02	20~67	1: 3.50	62.22	9.35	47~75
感染症												
溶連菌感染後糸球体腎炎	1: 0.33	42.38	23.53	7~84	0: 1.00	76.50	4.50	72~81				
感染性心内膜炎, シャント腎炎	1: 0.00	73.00	0.00	73~73	1: 1.00	32.50	16.50	16~49	1: 2.00	47.33	17.75	31~72
C 型肝炎ウイルス	1: 0.00	68.00	0.00	68~68	1: 0.00	71.00	0.00	71~71				
その他	1: 0.08	54.92	15.95	25~78	1: 0.00	60.50	9.50	51~70	1: 0.25	63.60	8.14	54~72
薬剤性	1: 2.50	54.29	13.20	36~77	0: 1.00	64.00	0.00	64~64	1: 0.00	80.00	1.00	79~81
その他	1: 2.50	43.29	21.36	2~78	0: 1.00	64.00	0.00	64~64	1: 0.80	51.78	28.01	2~78
不明	1: 1.55	59.89	20.82	5~83	1: 1.00	66.64	10.41	56~91	1: 2.36	64.03	16.20	4~80
全体	1: 1.06	57.47	17.96	2~88	1: 1.11	62.80	15.93	5~91	1: 1.06	64.72	16.56	1~93

GBM: glomerular basement membrane

(文献 6) より引用)

年の 483 人に約 3.3 倍増加しており, 5 番目に多い透析導入原疾患である⁵⁾。一方, 近年の諸外国の腎生検レジストリの報告(スペイン, スコットランド)によると RPGN の疾患群が設けられておらず正確な発症率や有病率は明らかではない^{6,7)}。イギリス・ウェセックス王国における 1986~1996 年の pauci-immune 型 RPGN の発症率は人口 100 万人当たり 3.9 人との報告がある⁸⁾。

より詳細な経年的な疫学情報として進行性腎障害に関する調査研究班の実施した RPGN の全国アンケート調査を利用できる。本アンケート調査は 2006 年度までに 1,772 名の RPGN 症例を収集, 解析している^{6,7)}。図 1 は症例集積の年度別推移である。診療の変化として, アンケート調査を開始した 1989 年より血清 MPO-ANCA 検査が保険収載され, 次いで 1999 年 8 月に抗 GBM 抗体検査が保険収載され, わが国の RPGN の血清診断検査がより一般的に施行可能となっている。RPGN の診療指針初版の概略の公表前(1998 年以前: A 期), 診療指針を公表して意見集約を行っていた期間(1999~2001 年: B 期), 診

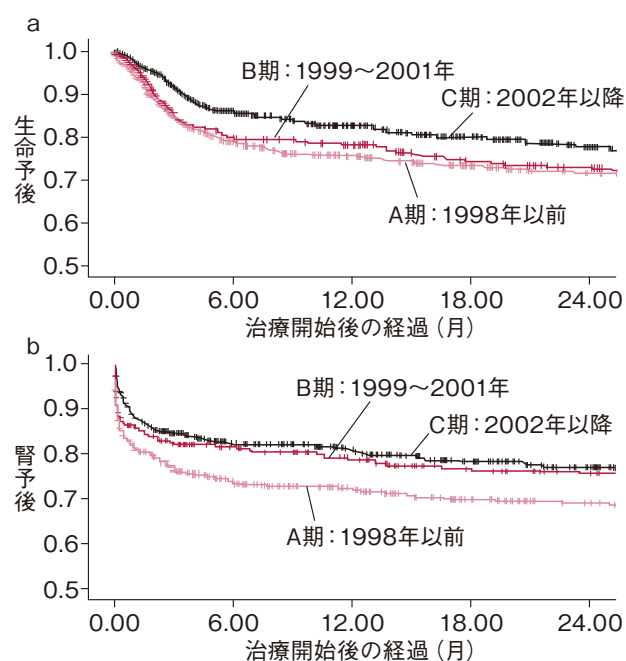


図 2 RPGN 全体の予後の推移

(文献 6) より引用)

療指針を刊行後(2002 年以降: C 期)の各期の RPGN の病型は, p.13 の表 6 を参照してほしい。各病型の

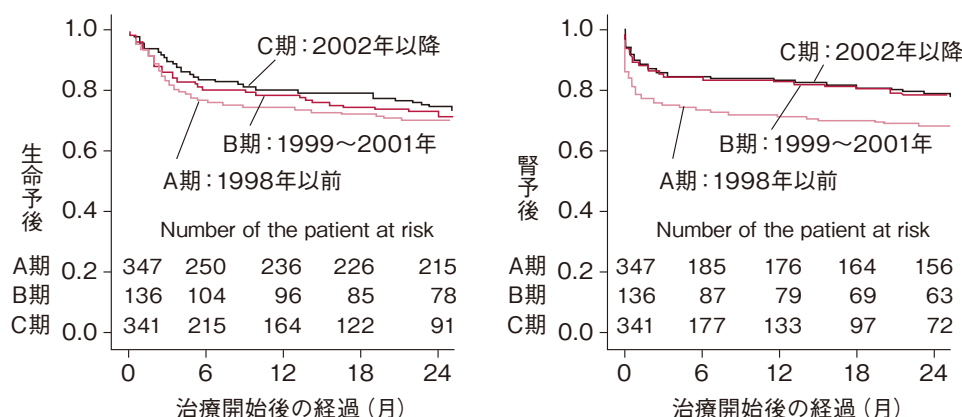


図3 ANCA陽性RPGNの予後の推移

(文献6)より引用)

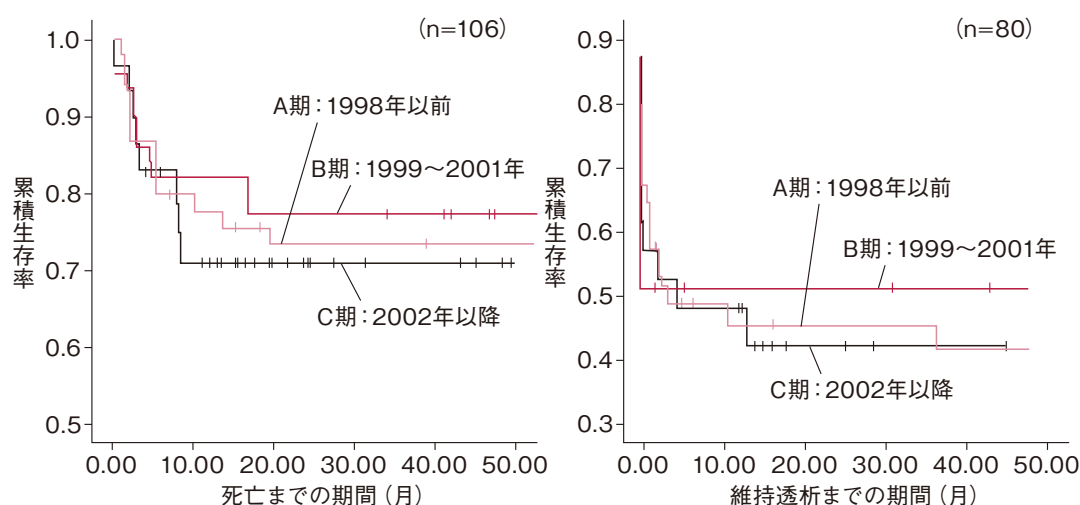


図4 抗GBM抗体型RPGNの予後の推移

(文献6)より引用)

頻度は期間ごとに大きな差はなく、最も多い病型は pauci-immune 型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、次いで MPA であった。男女比は女性が若干多く、発症時年齢は各病型とも A 期から C 期に近年になるほど高齢化している。一方、各期とも各病型において小児、若年者での発症もみられている (表 1)。

2) 予後(生命予後, 腎予後, これらの推移)

RPGN の全国アンケート調査の集計・解析結果からわが国の RPGN の生命予後, 腎予後およびその経年推移が明らかとなっている^{9,10)}。RPGN 全体の生命予後, 腎予後を図 2 に示す。生命予後, 腎予後と

も改善がみられ、6 カ月生命予後は A 期の 79.2% から C 期では 86.1% まで改善している。6 カ月腎予後も 1998 年以前に治療された A 期の 73.3% から 2003 年以降に治療された C 期では 81.8% まで改善している。ANCA 陽性 RPGN における検討でも同様の傾向にある (図 3)。一方、抗 GBM 抗体型 RPGN は生命予後の若干の改善は認めるものの、腎予後はいまだにきわめて不良である (図 4)。RPGN 患者の死亡原因は従来から感染症によるものが主体であるが、近年の治療法の進歩にもかかわらずその傾向に変化はみられず、C 期においても死因の 55.9% が感染症である (表 2)。一方、諸外国における近年の RPGN の予後を扱った報告は限られている。大規模なものではイギリスにおける 1983～2002 年の pauci-immune 型壊死性糸球体腎炎 390 例の報告がある¹¹⁾。

表 2 RPGN における死因

	1998 年以前		1999～2001 年		2002 年以降	
対象患者数(人)	884		321		568	
死亡患者総数(人)(%)	351	39.71%	110	34.27%	102	17.96%
平均経過観察期間(月)(範囲(月))	59.4	(0.0～213.6)	36.8	(0.0～98.8)	17.5	(0～59.2)
感染症	169	48.1%	42	38.2%	57	55.9%
播種性血管内凝固症候群	57	16.2%	18	16.4%	16	15.7%
呼吸不全	102	29.1%	27	24.5%	25	24.5%
感染性肺炎	109	31.1%	20	18.2%	28	27.5%
原疾患に伴う肺病変	32	9.1%	5	4.5%	4	3.9%
間質性肺炎	37	10.5%	16	14.5%	20	19.6%
肺胞出血	48	13.7%	8	7.3%	12	11.8%
脳出血	18	5.1%	5	4.5%	4	3.9%
くも膜下出血	4	1.1%	1	0.9%	2	2.0%
うっ血性心不全	35	10.0%	14	12.7%	6	5.9%
急性心筋梗塞	3	0.9%	6	5.5%	1	1.0%
消化管出血	33	9.4%	15	13.6%	7	6.9%
多臓器不全	36	10.3%	17	15.5%	12	11.8%
その他	17	4.8%	27	24.5%	16	15.7%

(文献 6)より引用)

平均観察期間 166 週で、1, 5 年生命予後は各 77, 60%, 1, 5 年腎予後は各 86, 82%である。

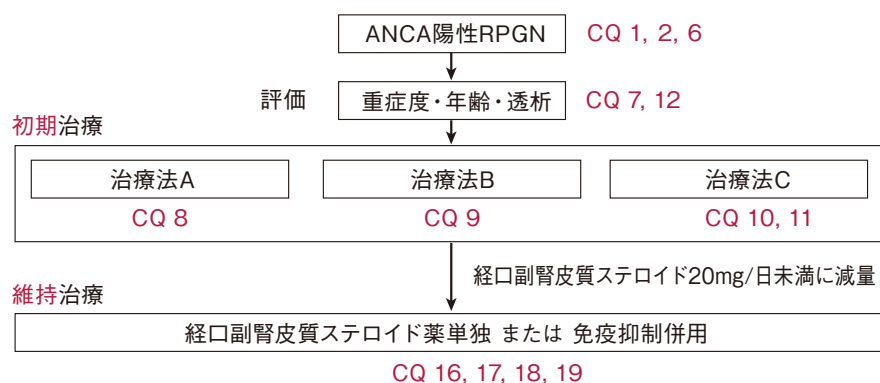
● 引用文献

1. 遠藤正之, 他. 進行性腎障害 4 疾患の患者推計および IgA 腎症疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005, 163-7.
2. 渡辺 毅, 他. 全国疫学アンケート調査と DPC データベースの対象疾患患者数調査への応用. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012, 53-62.
3. Sugiyama H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 493-503.
4. 横山 仁, 他. 腎臓病総合レジストリーの構築とその解析. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究平成 20-22 年総合研究報告書. 2011 ; 17-22.
5. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2011 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会ホームページ (<http://www.jsdt.or.jp>)
6. López-Gómez JM, et al ; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 674-81.
7. McQuarrie EP, et al. Centre variation in incidence, indication and diagnosis of adult native renal biopsy in Scotland. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1524-8.
8. Hedger N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK : a 10-year retrospective study. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1593-9.
9. 松尾清一, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
10. Koyama A, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
11. Day CJ, et al. Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis : quantitative histomorphometric assessment and serum creatine. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 250-8.

Ⅳ 治療

1

治療に関するアルゴリズム



*70歳以上では、ステロイドパルス療法を行わないなど、さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。

*専門施設では、年齢・重症度にこだわらず、十分に注意したうえで治療ランクを上げた治療法も考慮される。

そのほかの治療法 (CQ13リツキシマブ療法, CQ14血漿交換療法, CQ15抗凝固療法, 抗血小板療法, CQ20 ST合剤治療)

RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis PSL: prednisolone CY: cyclophosphamide
IVCY: intravenous cyclophosphamide RTX: rituximab

図1 ANCA 陽性 RPGN の治療アルゴリズム (文献: 厚労省進行性腎障害調査研究班 RPGN 診療指針 2011 一部改変) と CQ 項目

表1 臨床重症度・年齢・透析の有無による治療法の選択

臨床重症度	70歳以上 または透析例	70歳未満 または非透析例
I または II	A	B
Ⅲ または Ⅳ	B	C

表2 臨床所見のスコア化による重症度分類

スコア	血清クレアチニン (mg/dL) *	年齢 (歳)	肺病変 の有無	血清 CRP (mg/dL) *
0	[Cr] < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ [Cr] < 6	60 ~ 69		2.6 ~ 10
2	6 ≤ [Cr]	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0 ~ 2
Grade II	3 ~ 5
Grade III	6 ~ 7
Grade IV	8 ~ 9

表3 治療法

治療法	治療内容
A	経口副腎皮質ステロイド薬単独 (PSL 0.6 ~ 1.0 mg/kg/日)
B	ステロイドパルス療法+後療法: 経口副腎皮質ステロイド薬 (メチルプレドニゾロン 500 ~ 1,000 mg/日 × 3 + 後療法 PSL 0.6 ~ 0.8 mg/kg/日)
C	ステロイドパルス療法+後療法: 経口副腎皮質ステロイド薬+CY (メチルプレドニゾロン 500 ~ 1,000 mg/日 × 3 + 後療法 PSL 0.6 ~ 0.8 mg/kg/日 + CY 25 ~ 100 mg/日または IVCY 250 ~ 750 mg/m ² /日/月)

表4 年齢と腎機能による IVCY 用量調節

年齢	血清 Cr 1.7 ~ 3.4 mg/dL	血清 Cr 3.4 ~ 5.7 mg/dL
60歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60歳以上	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
70歳未満		
70歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

(二次資料 b) より引用)

IV 治療

2

診断・治療に関する CQ

図 2 に診断・治療に関するアルゴリズムと CQ の位置づけを記した。

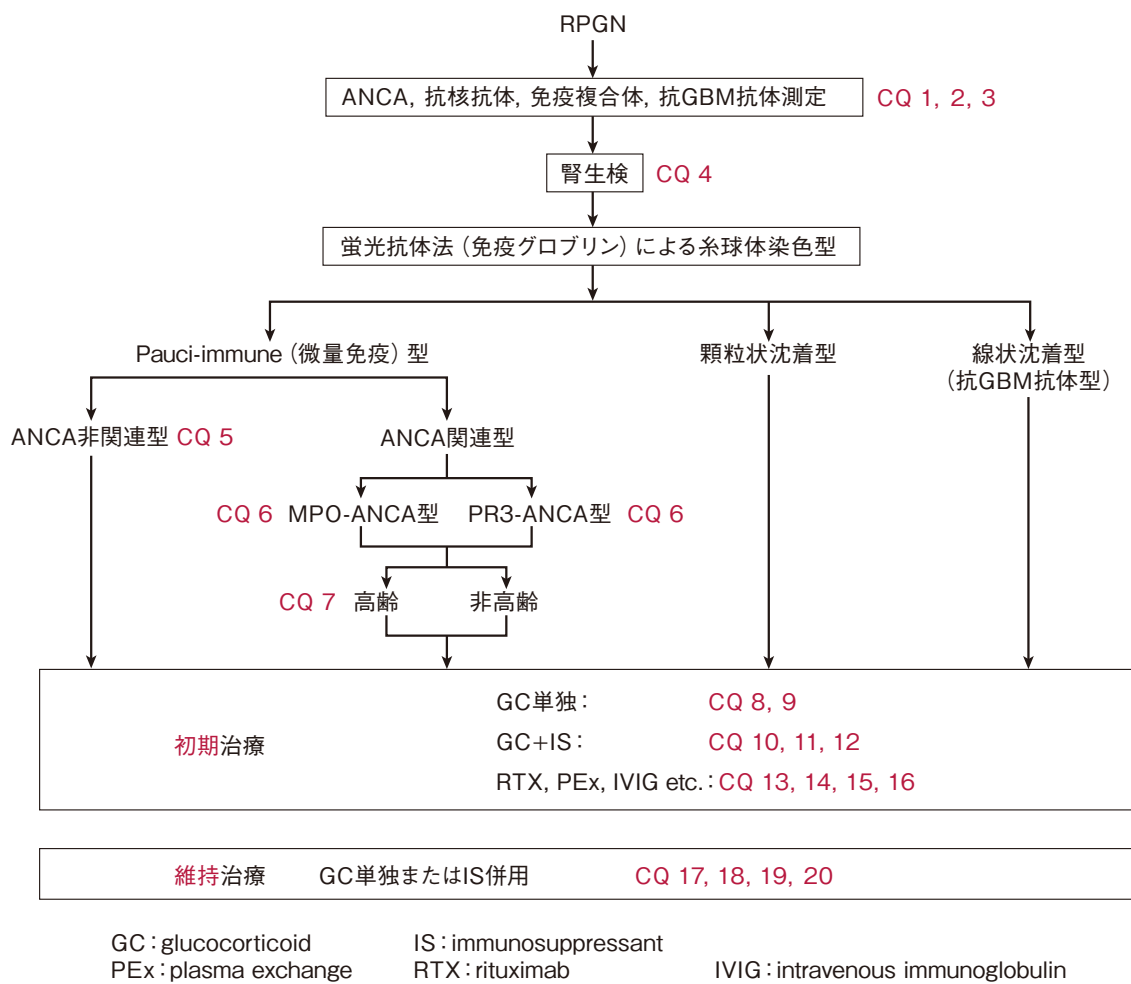


図 2 RPGN の病型診断・治療と CQ 項目

1) ANCA サブタイプ, ANCA・抗 GBM 抗体の評価, ANCA の有無や年齢と治療法

CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか?

推奨グレード なし ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響する。異なる測定方法における ANCA 測定値の絶対値での比較はできないため、臨床現場においては使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設の測定結果との比較においては、測定結果を慎重に判断する必要がある。

要 約

ANCA 測定法には、抗体の好中球上での抗原結合部位で認識を行う間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence : IIF)と、特異的な対応抗原の同定とともに定量性が得られる酵素免疫測定法(enzyme immunoassay : EIA)が用いられている。EIA には enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)、蛍光酵素免疫測定法(fluorescence enzyme immunoassay : FEIA)、化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay : CLEIA)による ANCA 測定が体外診断薬として承認されている。

ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響し、異なる測定方法における ANCA 測定値の絶対値での比較はできない。臨床現場においては使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設の測定結果との比較においては、測定結果を慎重に判断する必要がある。また複数の施設間で臨床研究を行う場合や、測定時期の異なる結果を比較する場合においては、採用測定方法を確認する必要があること、施設間/測定時期により測定方法が異なる場合には、絶対値での比較ができないことを念頭に置く。陽性・陰性の判定は、可能であれば複数回の測定や IIF と EIA の両方で測定することで再現性を確認する。

背景・目的

ANCA は、1982 年 Davies らにより、腎の巣状壊死性血管炎を示す症例に好中球細胞質に対する自己抗体として見出された^{a)}。1985 年 van der Woude らは GPA/WG で ANCA が高率に陽性を呈することを報告し^{b)}、1988 年に開催された第 1 回国際 ANCA 会議(コペンハーゲン)において、IIF による好中球の染色状態から、好中球の核周囲が染まる核周囲型(perinuclear ANCA : p-ANCA)と細胞質がびまん性顆粒状に染まる細胞質型(cytoplasmic ANCA : c-ANCA)に分類されるとともに、主な対応抗原が同定され、p-ANCA の主な対応抗原がミエロペルオ

キシダーゼ(myeloperoxidase : MPO)、c-ANCA の主な対応抗原がプロテイナーゼ 3(proteinase 3 : PR3)であることが明らかとなった^{c)}。

ANCA の同定には IIF 以外に、抗原特異的な対応抗原の同定とともに定量性が得られる ELISA などの酵素免疫測定法(EIA)も用いられる。わが国では、1993 年に ELISA による PR3-ANCA 測定、1997 年に IIF による ANCA 測定、1998 年に ELISA による MPO-ANCA 測定の順で保険収載され、ELISA による ANCA 測定が多用されてきた。2012 年以降、ELISA 試薬(キット)の変更や、FEIA や CLEIA による ANCA 測定も開発され臨床応用が開始されたことから、ANCA 測定法の違いが ANCA 関連血管

炎の診断・活動性評価に影響するかどうかが懸念されてきた。

全世界的にも多数の ELISA による ANCA 試薬の開発により、その検査精度が問題になったことから、1998 年のヨーロッパ血管炎研究グループ (EUVAS) による国際共同研究のための ANCA 測定に関する標準化の検討を経て¹⁾、1999 年に ANCA 測定と報告に関する国際合意が出されたが^{sd)}、近年の新規測定法の出現により改訂の必要性が検討されている^{e,f)}。

解説

1. 診断

IIF による ANCA 同定の必要性に関し、ANCA 測定と報告に関する国際合意^{d)}ならびに EULAR recommendations^{e)}においては、IIF による p-/c-ANCA 同定と ELISA による抗原の特異的な同定の両者を行うことが推奨されている。わが国では、これまで主に ELISA による抗体測定が普及してきた。これには、日本では ELISA による ANCA 測定法が IIF による ANCA 同定法よりも先に保険収載されたために ELISA のほうが広く普及したことと、IIF は定量的検討が困難で判定に熟練を要するなどの技術的問題点があり、外注検査機関と病院間との契約上 EIA のみで IIF による ANCA 測定の契約がなされていない場合も多いこと等が理由としてあげられる。試薬の改良により検査精度が向上することにより、世界的にも多くの検査機関で EIA のみで ANCA 同定・定量が行われている現状も明らかになってきている^{c,f)}。しかしながら、IIF では MPO-ANCA や PR3-ANCA 以外の ANCA も同定できる利点と、EIA 試薬間の違いが ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響し得る問題点が残ることから、現時点では IIF と ELISA (EIA) の両者を行うことが推奨される^{c,e,f)}。

2. EIA 法による診断・活動性評価

ELISA を含む EIA 法による ANCA 測定は世界各国で種々の測定試薬が臨床的に使用され、診断ならびに活動性評価に用いられている。しかしまだ国際単位が統一されておらず、測定原理 (ELISA,

FEIA, CLEIA)、抗原結合方式 (直接結合方式、キャプチャー方式、アンカー方式) や、抗原の精製方法の違いにより抗原エピトープ認識部位がキット間で異なること、標準血清が各社統一されておらずキットにより基準値、測定範囲が異なることなどが問題点としてあげられる。

これまで ANCA 測定法の国際比較の試みがなされてきていたが^{1~5)}、ANCA 測定試薬製造元企業の統合が進むなかで、2011~2012 年にかけ、これまで臨床応用されてきた試薬の一部の中止がなされたために、再検討が今後の課題となっている。過去のわが国市販 ANCA 試薬の精度に関しては 2001~2002 年度の「厚生労働厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究班」により検討され、当時わが国で使用されていた 3 社の ELISA 間で同時再現性、希釈試験、日差再現性の検討では各キットの変動係数が国際的ガイドラインの基準 (20% 以下) を満たし良好であると報告された (厚生労働厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究班平成 12 年度・平成 13 年度総括研究報告書)。また、2004~2006 年度に実施されたヒューマンサイエンス研究事業「ANCA 関連血管炎の本邦・欧州間での臨床疫学調査および診断薬と治療法に関する研究班」では、わが国における MPO-ANCA 優位性が測定法の違いによるものではないとの仮説の下に、当時本邦既承認 ELISA 試薬の感度・特異度の検討を国際比較し、感度と特異度においてわが国の ANCA の診断的価値は同等で、国際共同比較研究に利用可能であることが報告された⁵⁾。これらの検討から、ANCA 測定法における感/特異度/尤度比を用いた評価の問題点として、各試薬の構成 (抗原種、抗原固相方法と認識されるエピトープの違い)、標準血清、基準値、血管炎患者からの検体数、その活動時期、疾患対照の病態・数と健常対照数の設定数による特異度の差、どの血管炎を診断するための感度かの計算方法により、その値は異なる点に注意が必要であることも強調されている^{2~5)}。

近年 MPO-ANCA 抗原のエピトープ解析にて疾患活動性と相関する型と非相関の型が報告されており、今後の臨床応用への発展が期待されている^{g,h)}。抗原種や抗原の結合方法を変更した新たな ELISA

試薬や、FEIA、CLEIA による ANCA 測定につき、各測定方法・試薬における精度の違いについて測定結果と臨床経過の関連性の検証が必要であるのみならず、企業、検査ラボ、医療機関を越えた国際的な検証が必要である。

まとめ

臨床現場においては、ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響する。臨床現場においては陽性・陰性の判定は、可能であれば複数回の測定や IIF と EIA の両方で測定することで再現性を確認する。また、使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設での測定結果との比較や過去の結果との比較においては、絶対値の比較ができないことを念頭に置く。同様に疫学研究等の多施設間での臨床研究を行う際も絶対値での比較ができないことが原則であることを念頭に置く。

文献検索

文献は PubMed (キーワード: ANCA, IIF, ELISA, sensitivity, specificity, epitope) で対象期間を指定せずに検索した。二次資料 h については 2011 年 7 月以降に発表された論文であるが、重要と考え文献リストに加えた。

参考にした二次資料

- a. Davies DJ, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis

with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *Brit Med J* 1982; 285: 606.

- b. van der Woude FJ, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425.
- c. Tervaert JW, et al. Fifty years of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: do we need to revise the international consensus statement on testing and reporting on ANCA? *APMIS Suppl* 2009; (127): 55-9.
- d. Savage J, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.
- e. Mukhtyar C, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
- f. Csernok E, et al. Twenty-years with ANCA: how to test for ANCA-evidence based immunology? *Autoimmunity Highlights* 2010; 1: 39-45.
- g. Suzuki K, et al. Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 1215-20.
- h. Roth AJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1773-83.

参考文献

1. Hagen EC, et al. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53. (レベル 4)
2. Csernok E, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 174-80. (レベル 4)
3. Holle JU, et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9. (レベル 4)
4. Trevisan M, et al. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 42-53. (レベル 4)
5. Ito-Ihara T, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 1027-33. (レベル 4)

CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か?

推奨グレード なし RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果の指標として ANCA 値は有用である。また、ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の再燃の指標として有用である。このため、急性期には毎月、寛解維持期には 1~3 月ごとの ANCA 値測定を推奨する。再上昇がみられた場合は、将来の血管炎の再燃および RPGN を呈する可能性を視野に入れ注意深く病勢を観察する。

● 要 約

ANCA 関連血管炎の経過において、寛解とは治療等により血管炎による疾患活動性の低下した状態と定義され、治療によって寛解を得ることを寛解導入、活動性が低下する時期を寛解期、寛解が維持される時期を寛解維持期と呼ぶ。再燃(再発)とは、いったん寛解導入を得た後に、血管炎の活動性病変が新規に発症する、あるいは増悪する状態を指す。RPGN に関しては、現在のところ寛解、再燃については定義されていない。

ANCA は血管炎や RPGN に対する治療効果を反映し、血管炎の活動性の低下とともにその値が低下するため、疾患活動性を反映するサロゲートマーカーとして有用である。ANCA 陰性化には長期間を要することもあり、治療薬を漸減する場合には ANCA 陰性化のみを指標とするのではなく、ANCA 値低下傾向、臨床症状やほかの身体・検査所見の改善等を総合的に判断することが重要である。

ANCA 値は血管炎の再燃の指標としても有用である。寛解維持期におけるモニターには 1~3 カ月ごとの ANCA 値測定を推奨する。寛解維持期の ANCA 上昇に対して再燃予防のための治療介入の有効性についてのエビデンスは乏しく、今後の検討が待たれる。このため、寛解維持期の ANCA 上昇を認めた場合には、再燃の可能性を視野に入れ、注意深く臨床症状を観察する必要がある、治療強化にあたっては臨床症状やほかの検査所見も注意深く観察し総合的に判断する必要がある。

ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果の指標として有用か？

● 背景・目的

一般的に ANCA は、ANCA 関連血管炎に対する治療効果を反映し、寛解期にはその値が低下するため、疾患活動性を反映するサロゲートマーカーとして有用と考えられる。

● 解説

ANCA が ANCA 関連血管炎の疾患活動性を反映するかどうかについて、1985 年、van der Woude らは、間接蛍光抗体法(IIF)による c-ANCA は活動期 GPA(WG)の 92.6% (25/27)に陽性であるのに対し、非活動期 GPA(WG)では 12.5% (4/32)にのみ陽性であったことから、ANCA は疾患活動性を反映していると報告した^{a)}。その後、1991 年 Gaskin らは、70 例の c-/p-ANCA 陽性血管炎を 50 カ月間以上の経過観察において、経過観察期間を通して ANCA が持続陽性であった 19 例のうち、6 例が再発したのに対し、長期経過で ANCA 陰性化が持続した 18 例には

再発はなく、c-/p-ANCA が間欠的に陽性となった 33 例では 9 例が再発し、再発時には c-ANCA が陽性化しており、この 9 例中 6 例において、再発を予測する c-ANCA の上昇があったと報告している^{b)}。1992 年 Pettersson らは、20 例の ANCA 陽性血管炎患者(c-ANCA 14 例、p-ANCA 6 例)の 7 年間の観察において、疾患活動性の低下と同時に IIF の半定量測定による ANCA の低下がみられたとしている。これらの症例は平均 2.5 カ月で寛解に至り、診断時 c-ANCA 陽性症例 14 例のうち 13 例は ANCA 陰性化したが、このうち 1 例のみ 7 年間にわたり c-ANCA が持続陽性を示した。一方、p-ANCA は 6 例中 5 例で長期経過中陽性を示したとしている^{c)}。2001 年 Girard らは、前向き臨床試験に参加した GPA(WG)のうち、ANCA が継時的に測定し得た 50 例において、寛解期の c-ANCA 陰性化は 68% (34/50)に得られた一方、c-ANCA 持続陽性例は 18% (9/34)にみられたと報告している。また、79%の症例では臨床症状が改善すれば ANCA は低下ないし陰性化し、ANCA 値の持続あるいは上昇と臨床症状増悪が関連したと報告している^{d)}。

一方、ANCA は ANCA 関連血管炎の疾患活動性

の指標とならないとする報告もあり、1993 年 Kerr らは、72 例の GPA (WG) 例を検討し、疾患活動性と c-ANCA 値が相関した例は 64% のみであり、c-ANCA 値の上昇が再発を予測したのは 24% にとどまると発表している^{e)}。

これら過去の論文は IIF による定性的測定によるものが多いが、ELISA での治療評価の指標として、2007 年 Finkelstein らは、前向き臨床試験に参加した 156 例の GPA (WG) の PR3-ANCA レベルを検討し、平均 PR3-ANCA 値は治療前と比較し低下するものの、疾患活動性との間には弱い相関のみで、寛解期の PR3-ANCA の上昇は再発と関連しないと報告している^{f)}。これらの ANCA 値が疾患活動性を反映しない例があるという否定的な報告から、英国のガイドラインにも、ANCA の測定値と病勢との間には密接な関係はなく、ANCA 値のみによって免疫抑制療法を調整するべきではないと記載されている^{g)}。

p-ANCA や MPO-ANCA に関する論文は少ないが、2008 年 Terrier らは ELISA で測定した MPO-ANCA が疾患活動性を反映するかどうかを 38 例の MPO-ANCA 陽性血管炎患者 (MPA 15 例, GPA/WG 15 例, EGPA/CSS 5 例) で検討した^{h)}。これによると、平均 2 カ月間で寛解に至る際、MPO-ANCA は全例で低下した (治療前平均 478 IU/mL, 治療後平均 41 IU/mL, $p < 0.0001$)。平均 5.7 カ月間の治療後に、MPO-ANCA は 74% (28/38) の症例で陰性化し、持続陽性を示した例は 26% (10/38) であった。治療前の MPO-ANCA の値と、治療経過は相関せず、寛解維持期間 (平均 40 カ月) と診断時の MPO-ANCA 値、経過中 MPO-ANCA 値の低下の程度との間に相関は認められなかったが、MPO-ANCA 値は Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Disease Extent Index (DEI) で示す疾患活動性スコアと正の相関を認めた (BVAS, $r = 0.49$, $p = 0.002$; DEI, $r = 0.49$, $p = 0.002$) と報告されている。

まとめ

ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎に対する治療効果を反映する。ANCA 陰性化には数

週～数カ月を要することも多く、まれに数年を要することもある。ステロイドや免疫抑制薬を漸減する場合には、ANCA の陰性化を指標とするのではなく、ANCA 値の低下傾向、臨床症状の改善、尿所見改善、CRP 陰性化などを総合的に判断することが大切である。ANCA と血管炎の疾患活動性が一致せず、寛解期になっても ANCA が低下傾向を示さない例も存在するが、その場合には臨床症状の改善やほかの検査所見の改善を注意深く観察し、治療薬の漸減を判断する必要がある。

ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の再燃の指標として有用か？

背景・目的

ANCA 関連血管炎の再燃を予知する検査として、これまで血清 ANCA 値の継続的モニターの重要性は示唆されてきたものの、再燃の予測ならびに ANCA 再上昇を指標とした免疫抑制療法の強化に関しては議論が分かれてきた。

解説

1. ANCA 値の ANCA 関連血管炎再燃の予測に関する議論

2008 年 Terrier らは 38 例の MPO-ANCA 陽性血管炎のうち、再燃例 11 例、非再燃例 27 例を検討したところ、平均 54 カ月間の観察期間のうち再燃した 11 例のうち、82% (9/11) ではいったん陰性化していた MPO-ANCA の再上昇があり、9% (1/11) では再燃時も再上昇がなく、9% (1/11) では MPO-ANCA 持続陽性例からの再燃であった。非再燃例 27 例では、4% (1/27) に MPO-ANCA の再上昇があったものの、63% (17/27) では MPO-ANCA の陰性化が持続、33% (9/27) の症例は ANCA 持続陽性例であったが再燃はなかった。いったん陰性化した MPO-ANCA の再陽性化は再燃との間には強い統計学的有意差を認め (オッズ比 117; 95%CI, 9.4-1450; $p < 0.001$)。MPO-ANCA の持続陽性と臨床的再燃の間の関連はみられなかった。MPO-ANCA の再陽性化後に再燃が起こった 9 例のうち 6 例 (67%) では再

陽性化後から再燃までの期間は、12 カ月以内であり、残り 3 例ではそれより長く最長 7 年の期間を要した。寛解維持期間は MPO-ANCA 再陽性例で、持続陰性例と比べ有意に長かった^{h)}。これらのことから、彼らは MPO-ANCA は再燃の指標になると結論づけている。

ANCA 再上昇時の免疫抑制療法の強化に関していくつかの報告がある。Han らは、AAV の寛解期において、4 倍以上の ANCA 再上昇を認めた 19 例/21 回のうち、免疫抑制療法を強化した 11 例/11 回ではその後の再燃率が 2 例 2 回 (18%) であったのに対し、強化しなかった 8 例中 10 回の ANCA 上昇では全例で 1 年以内に再燃が起こったことを報告している¹⁾。有村らは、MPO-ANCA 再陽性化時に再燃徴候を認めなかった 18 回に対し、免疫抑制療法を強化した 4 回はいずれも ANCA 陰性化したのに対し、強化しなかった 14 回のうち 4 回は自然陰性化した、陽性が持続した 10 回のうち 8 回が再燃したことを報告しているⁱ⁾。

2. メタ解析結果

継続的 ANCA モニターが ANCA 関連血管炎に対する治療効果を反映し再燃の指標となるかどうかについて、Tomasson らによるメタ解析の結果が発表された²⁾。1989～2009 年までの 15 文献が抽出され、このなかで、①寛解中の ANCA 再上昇 (9 文献、総患者数 503 例) と、②寛解維持中の ANCA 持続陽性 (9 文献、総患者数 430 例) が将来の再燃を予測し得るかどうか、検討された。結果は、①寛解中の ANCA 再上昇があった場合の陽性尤度比は 2.84 (1.65-4.90)、ANCA 再上昇がない場合の陰性尤度比は 0.49 (0.27-0.87) であり、控えめながら統計学的に有意な値を得た。また、寛解中の ANCA 再上昇は、hierarchical summary receiver operator curves (HSROCs) で求めた推定感度 56%、特異度 82% で再燃を予測し得ると報告した。測定間隔と ANCA サブタイプについてのサブ解析にて、3 カ月ごとの ANCA 測定と 1 カ月ごとの ANCA 測定を比較し、測定間隔が短いほうが再燃をよりよく予測できる傾向を示したことを報告した (陽性尤度比: 3 カ月ごと測定 1.44 vs 1 カ月ごと測定 4.43, $p=0.12$)。また、c-/PR3-ANCA に比べ p-/MPO-ANCA のほうが寛

解中の ANCA 再上昇が再燃をより予測した (陽性尤度比: c-/PR3-ANCA 1.35 vs p-/MPO-ANCA 10.03, $p<0.01$)。②寛解維持中の ANCA 持続陽性は陽性尤度比 1.97 (1.43-2.70) で、ANCA 持続陽性がない場合の陰性尤度比は 0.73 (0.50-1.06) であり、統計学的には境界域での有意性を示した。HSROCs で求めた推定感度・特異度はそれぞれ 38%、78% であった²⁾。

本結果の解釈にあたっては、メタ解析に加えられた論文の不均一性 (測定方法、寛解や再燃の定義、ANCA 再上昇の定義、ANCA 測定時期の決定方法、ANCA 上昇後の治療方針が異なること等) のため、統計学的有意差は小さい。しかしながら、寛解維持中の ANCA 継続的測定は、再燃の予知にある程度有用であり、特に、月 1 回のモニタリングにおいて、p-/MPO-ANCA の上昇を認めた場合には将来の再燃を予測している可能性が高いことが示された²⁾。これらの結果から、寛解維持期には ANCA 値を 1～3 カ月ごとに測定し、再上昇がみられた場合には将来の再燃の可能性を視野に入れて、注意深く病勢を観察すべきであると考えられる。

まとめ

ANCA 関連血管炎で寛解維持期の ANCA 値がどの程度上昇すれば再燃を反映するのか、あるいは寛解維持期の ANCA 上昇と再燃予防のための治療介入の有効性についてのエビデンスは乏しく、今後の検討が待たれる。このため、現時点では、寛解維持期の ANCA 上昇を認めた場合には、再燃の可能性を視野に入れ注意深く臨床症状を観察する必要がある。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: predictor of relapse, recurrence, vasculitis, long-term follow up, ANCA, sensitivity and specificity) で対象期間を指定せずに検索した。文献 2) については 2011 年 7 月以降に発表された論文であるが、重要と考え文献リストに加えた。

● 参考にした二次資料

- a. van der Woude FJ, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes : tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985 ; 1 : 425-9.
- b. Gaskin G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. Nephrol Dial Transplant 1991 ; 6 : 689-94.
- c. Pettersson E, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis : a longitudinal study. Clin Nephrol 1992 ; 37 : 219-28.
- d. Girard T, et al. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study. Rheumatology (Oxford) 2001 ; 40 : 147-51.
- e. Kerr GS, et al. Limited prognostic value of changes in anti-neutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1993 ; 36 : 365-71.
- f. Finkielman JD, et al ; WGET Research Group. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 2007 ; 147 : 611-9.
- g. Lapraik C, et al ; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007 ; 46 : 1615-6.
- h. Terrier B, et al. Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 1564-71.
- i. 有村義宏, 他. ANCA 関連血管炎と RPGN. 日腎会誌 2009 ; 51 : 88-93.

● 引用文献

1. Han WK, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1079-85. (レベル 4)
2. Tomasson G, et al. Rheumatology (Oxford) 2012 ; 51 : 100-9. (レベル 1)

CQ 3

抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の指標、再燃の指標として有用か？

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体の抗体価は抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の疾患活動性と相関するため治療の指標として有用である。また、抗 GBM 抗体をモニターすることは抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の再燃の指標となるため有用である。

● 要 約

抗 GBM 抗体は、抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の疾患標識抗体であり、診断基準の主要項目として用いられている。抗 GBM 抗体の対応抗原は、基底膜のⅣ型コラーゲン $\alpha 3$ や $\alpha 5$ の NC1 ドメイン (non collagenous 1 domain) に存在する。近年、抗原構造やエピトープの解明が進み、発症機序や重症度、予後との関連が注目されている。NC1 ドメインのうちでも、N 末端側 17-31 位のアミノ酸残基 (エピトープ A : E_A) と C 末端側 127-141 位のアミノ酸残基 (エピトープ B : E_B) が病勢との関係を示す部位として注目され、Yang らは $\alpha 3$ の E_A と E_B に対する抗体が腎予後に関連していたと報告している。また、Jia らは $\alpha 3$ の NC1 ドメインの特定のペプチドと予後との関連を報告している。今後、活動性や予後の指標として抗 GBM 抗体のさらなる解析が進む可能性がある。

抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の治療中の抗 GBM 抗体値の推移については、明らかな RCT はなく症例集積論文にとどまるが、病勢と平行であるとする報告や、寛解とともに陰性化したとする報告が多く、治療効果の指標に有用であると考えられる。また、高力価の抗 GBM 抗体値は、病勢も強く、腎予後、生命予後不良因子であるとされ、血漿交換による速やかな除去が有用とされている。

抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の再燃率は低く、長期予後に関する報告は少ない。再燃例の報告においても抗 GBM 抗体値との相関がみられており、再燃の指標としても有用と考えられる。

● 背景・目的

抗 GBM 抗体の病原性については、抗 GBM 抗体陽性の患者の腎臓から抽出した抗体をサルに静注したところ、抗体が基底膜に結合し糸球体腎炎が誘導された実験で証明されている。抗 GBM 抗体型 RPGN の治療目的は、抗体除去および産生抑制が主とされ、血漿交換療法を併用することにより腎予後が改善したとする RCT も示されている。糸球体基底膜を構成する IV 型コラーゲンは 6 種類の α 鎖 (1-6) のサブタイプのうち、 $\alpha 3-5$ で構成されている。抗 GBM 抗体の責任抗原は $\alpha 3$ や $\alpha 5$ の NC1 ドメイン (non collagenous 1 domain) にあり、何らかの刺激により抗原が表出して傷害が発症すると考えられている。近年その抗原構造や抗体との親和性などの解明が進み、重症度や予後との関連が注目されている^{a)}。抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後はいまだにきわめて不良であり、抗 GBM 抗体をモニターする意義について解説する^{b,c)}。

● 解説

1. 抗 GBM 抗体は病勢とパラレルである

抗 GBM 抗体病治療中における抗 GBM 抗体価の推移については、多くの症例集積論文がある。Lockwood らは Goodpasture 症候群の 7 例に対し免疫抑制治療と血漿交換を施行し、腎機能が改善した 3 例では速やかに抗 GBM 抗体が減少し、4 例では抗 GBM 抗体の低下は軽度であり維持透析に至ったと報告した¹⁾。1976 年、Johnson らは PRGN と肺出血を呈した Goodpasture 症候群の 4 例に免疫抑制治療と血漿交換療法を施行し、治療開始後には症状改善とともに抗 GBM 抗体値も全例で低下したと報告した²⁾。明らかな RCT はないが、抗 GBM 抗体値は寛解とともに陰性化したとする報告が多く、治療効果

の指標に有用であると考えられる³⁾。

2. 抗 GBM 抗体の対応抗原 (エピトープ)

抗 GBM 抗体の対応抗原は、基底膜の IV 型コラーゲン $\alpha 3$ や $\alpha 5$ の NC1 ドメインに存在する。通常の状態では抗 GBM 抗体のエピトープは、NC1 の表面に露出していないが、感染や外傷、toxic agent 等による基底膜障害によりエピトープが表出すると、免疫系により非自己と認識され、抗 GBM 抗体が産生される。抗 GBM 抗体のエピトープについては、近年その解析が進み、NC1 ドメインのうちでも、N 末端側 17-31 位のアミノ酸残基 (エピトープ A: E_A) と C 末端側 127-141 位のアミノ酸残基 (エピトープ B: E_B) が病勢との関係を示す部位として注目されている。Yang らは $\alpha 3$ 鎖の E_A と E_B に対する抗体が腎予後と関連していたと報告し、Pedchenko らは $\alpha 3$ 鎖の E_A, E_B 領域、 $\alpha 5$ 鎖の E_A 領域が抗体の特定結合部位であることを明らかにした^{4,5)}。さらに Jia らは $\alpha 3$ 鎖 NC1 を 24 のペプチドに細分化し認識部位と予後との関係をみたところ、ペプチド 15 (N 末端側 151-170 位)、16 (161-180)、17 (171-190) 抗体陽性例では有意に診断時血清クレアチニン値が高値であり、ペプチド 16 抗体陽性例では腎予後が不良でペプチド 22 (221-234) 抗体陽性例では生命予後が不良であった⁶⁾。今後活動性や予後の指標としての抗 GBM 抗体のさらなる解析が進む可能性がある。

3. 抗 GBM 抗体値と腎予後・生命予後について

抗 GBM 抗体値と予後については、Herody らは抗 GBM 抗体が高力価であることは、診断時クレアチニン 600 $\mu\text{mol/L}$ (6.78 mg/dL) 以上、無尿、正常糸球体がない、全周性半月体が多いこととともに有意に腎予後不良因子であったと報告している⁷⁾。2001 年 Levy らは過去 25 年間に治療が行われた 85 例の抗 GBM 抗体腎炎患者のうち血漿交換療法と免疫抑制薬を併用した 71 例を血清クレアチニン 5.7 mg/dL 未満、血清クレアチニン 5.7 mg/dL 以上で透析未導

入(13例), 72時間以内に透析必要(39例)の3群に分け, 後ろ向き解析を行った。その結果, 1年後の生存率と腎生存率は各群で100%, 95%, 83%と28%, 65%, 8%と透析が必要であった症例の生存率と腎予後は不良であり, 速やかに血漿交換療法と免疫抑制療法が必要なことが示された⁸⁾。221例の後ろ向き観察研究では, ステロイドおよびシクロホスファミドに加えて血漿交換療法を行う治療により, 腎予後(HR 0.60; $p=0.032$) および生命予後(HR 0.31; $p=0.001$)の改善に有効であることが示されている⁹⁾。また抗GBM抗体値は患者死亡の独立した予知因子であった。高力価の抗GBM抗体値は病勢も強く, 腎予後, 生命予後不良因子であるとされ, 血漿交換療法による速やかな除去が有用とされている。

4. 抗GBM抗体値と再燃

抗GBM抗体型糸球体腎炎の長期予後に関する報告はほとんどない。寛解後の再燃は非常にまれであり, これまで数例の再燃例が報告されているが初発時より長年経過している例もある。ANCA同時陽性例では抗GBM抗体単独陽性例よりも再燃が多い傾向にある。先の全国アンケート調査では抗GBM抗体型RPGNの再燃率は11.6%とANCA陽性例に比べ低値であった。12年に2回再燃した抗GBM抗体型腎炎およびGoodpasture症候群の報告例においても抗GBM抗体値と再燃には相関がみられ, 再燃の指標としても有用である可能性がある¹⁰⁾。また, Alport症候群にて腎臓移植施行後に抗GBM抗体が産生され, 抗GBM抗体型腎炎やGoodpasture症候群を発症することがある。Pedchenkoらは, Goodpasture症候群の患者における抗GBM抗体とAlport症候群の腎移植後のアロ抗体のエピトープについて比較検討している。その結果, Goodpasture症候群の抗GBM抗体は, $\alpha 5\text{NC1}$ 単量体の E_A 領域および $\alpha 3\text{NC1}$ 単量体の E_A , E_B 領域にある特定のエピトープに結合したが, ネイティブの $\alpha 345\text{NC1}$ 交差結合6量体には結合しなかったのに対し, Alport移植後腎炎

患者では, アロ抗体は正常な6量体中の $\alpha 5\text{NC1}$ サブユニットの E_A 領域に結合したと報告している⁵⁾。Alport症候群の腎移植後には抗体構造の相違はあるものの低力価ながら抗GBM抗体が陽性化することがあり, モニターし得る価値があると考えられる¹¹⁾。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: GBM, RPGN, Goodpasture syndrome)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Pedchenko V, et al. Goodpasture's disease : molecular architecture of the autoantigen provides clues to etiology and pathogenesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 ; 20 : 290-6.
- b. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 509-55.
- c. Hirayama K, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-47.

● 引用文献

1. Lockwood CM, et al. *Lancet* 1976 ; 1(7962) : 711-5.(レベル5)
2. Johnson JP, et al. *Am J Med* 1978 ; 64 : 354-9.(レベル5)
3. Johnson JP, et al. *Medicine(Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-27.(レベル2)
4. Yang R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1838-44.(レベル4)
5. Pedchenko V, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 343-54.(レベル4)
6. Jia XY, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 926-33.(レベル4)
7. Herody M, et al. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 249-55.(レベル4)
8. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42.(レベル4)
9. Cui Z, et al. *Medicine(Baltimore)* 2011 ; 90 : 303-11.(レベル4)
10. Levy JB, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 573-8.(レベル5)
11. Kalluri R, et al. *Transplantation* 2000 ; 69 : 679-83.

2) 腎生検

CQ 4 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用か？

推奨グレードC1 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用である。ただし、治療により腎予後に影響する組織学的パラメーターの評価・吟味が重要である。

● 要 約

腎生検の結果、腎予後改善が期待できる病変である場合には副作用のリスクがある治療を実施する必要性の根拠を腎生検により得ることができ、腎予後改善が期待できない症例への過剰な免疫抑制を避けるためにも腎生検は有用である。一方で、ANCA 陽性、抗 GBM 抗体陽性が明らかとなっている RPGN で、肺胞出血併発などの全身状態不良、腎生検に伴う合併症併発の危険性が高い患者背景がある場合は、治療の優先を考慮すべきである。

ANCA 関連腎炎に関して多くの論文で共通する腎予後規定因子は腎生検時に残存する正常糸球体数である。ANCA 関連腎炎の病理評価法としてわが国からは糸球体、尿細管間質、血管部位別および活動期、慢性期別のスコアシートが 2008 年に提唱された。EUVAS (European Vasculitis Society) は 2010 年に糸球体病変の構成比のみによって 4 つの Class に分けた新分類を提唱した。抗 GBM 抗体型腎炎では、半月体形成率が予後と関連するとの論文が主である。

● 背景・目的

日本腎臓学会による腎生検症例登録 (Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) の初回生検に占める RPGN の比率は 2007~2008 年 5.4%, 2009 年 6.5%, 2010 年 7.8% と年々増加している。しかし、腎生検には出血、疼痛などの合併症があり (日本腎臓学会の平成 10~12 年の集計では出血や外科的処置が必要であった症例は 1,000 人当たり 2 人程度)^{a,b)}、ベネフィット・リスクを勘案して適応を判断する必要がある。このような背景に基づきここでは RPGN に対する腎生検の有用性を示す。

● 解説

RPGN にはさまざまな原疾患のものが含まれ、病理所見により腎予後や治療に対する反応性を推測することができる^{c)}。

1. 腎生検の適応と注意点

RPGN の治療方針を腎生検の結果に基づいて割り付けたランダム化比較試験はないが、腎生検所見あるいは腎生検所見と検査結果、治療法との組合せを腎予後や生命予後との関連で解析したいくつかの報告がある^{1~8)}。RPGN の治療は、しばしば大量副腎皮質ステロイド薬を含む強力な免疫抑制療法を必要とし、感染症、骨粗鬆症などの治療に伴う有害事象併発、治療関連死が問題となる^{d~g)}。腎予後改善が期待できる病変である場合には副作用のリスクがある治療を実施する必要性の根拠を腎生検により得ることができ、腎予後改善が期待できない症例への過剰な免疫抑制を避けるためにも腎生検は有用である。また、ANCA 陰性、抗 GBM 抗体陰性の症例では、腎生検の結果は診断の手がかりとなる^{g)}。一方で ANCA 陽性、抗 GBM 抗体陽性が明らかとなっている RPGN で、肺胞出血併発などの全身状態不良、腎生検に伴う合併症併発の危険性が高い患者背景が

ある場合^{c)}は、治療の優先を考慮すべきである。腎動脈瘤は結節性多発動脈炎において頻度が高い病変であり⁹⁾、腎生検ガイドラインでは禁忌の項目としてあげられている^{c)}。ANCA 陽性 RPGN であっても腎微小動脈瘤を併発していることがあり¹⁰⁾、十分なインフォームドコンセントと腎生検後の慎重な経過観察が必要である。

2. 腎生検所見と腎予後

▶ A. ANCA 関連腎炎

多くの論文で共通する腎予後規定因子は腎生検時に残存する正常糸球体数である^{1~4)}。管外性病変(分節性半月体、細胞性半月体)⁵⁾とフィブリノイド壊死^{2,5)}に関しては、12 カ月後あるいは18 カ月後の GFR 改善因子であることを示す解析結果があり、尿細管間質病変では、尿細管萎縮、間質線維化、尿細管炎が腎機能予後と関連したとの報告がある^{3,5)}。治療方法と腎生検の結果を組合せたものとしては EUVAS により行われた MEPEX のサブ解析がある⁶⁾。

「急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版」には、わが国での病理組織像と予後解析の結果が掲載されている。このなかで、半月体形成率、半月体病期、尿細管・間質病変の程度によりスコアをつけて病理組織学的病期をステージ I、II、III に分類した腎病期病理分類により1998年以前の症例では、末期腎不全への移行率が重症度別に判定可能であった。しかし、1999年以降の症例の場合この方法では腎機能予後の層別化が困難となっていた^{e)}。わが国の RPGN の特徴を反映させることを念頭に置いて治療前評価を主目的とし、EUVAS 分類¹¹⁾の要素を取り入れて世界的基準との隔たりをなくすことが考慮された ANCA 関連血管炎の腎病変パラメーターが、糸球体、尿細管間質、血管部位別および活動期、慢性期別に2008年に提示された¹²⁾。しかし、これらの病勢と治療反応性との関連の評価は不十分である。

2010年 Berden らが提唱した ANCA 関連腎炎の組織学的分類は糸球体病変の構成比のみによって4つの Class に分けられている⁷⁾。正常糸球体、半月体糸球体、完全硬化糸球体のいずれかが過半数以上を占めているか否かでそれぞれ巣状型、半月体型、硬化型に分類し、どれも過半数に満たないものは混合

型としている。100例の ANCA 関連腎炎にこの Class 分類を実施し、臨床所見との関連性を検証した Berden らの結果では、巣状型16%、半月体型55%、混合型16%、硬化型13%の分布であり、腎生検時、1年後、5年後の腎機能と Class 分類(巣状型、半月体型、混合型、硬化型の順に重症度が増す)が有意に相関することが示されている。さらに尿細管間質病変を表す3つの組織学的パラメーター(尿細管萎縮、間質の線維化、尿細管炎)を加味して分類しても、糸球体病変のみで分類した場合と腎機能との相関性に有意差がないことを示し、ANCA 関連腎炎を糸球体病変のみで比較的単純に分類する方法が、臨床的に有用であることを主張している。Berden らが検証した100例の ANCA 関連腎炎の内訳は GPA 39例、MPA 61例であり、MPA が大半を占めるわが国の実状とは異なっている。この背景を受けて武會らは⁸⁾、日本3施設での10年間の原発性血管炎による腎炎を対象として Berden らの分類を検証した。87人全員が MPA であり、巣状型46.0%、混合型29.9%、硬化型16.1%、半月体型8.0%の分布であった。5年腎生存率について、Berden らのコホートでは巣状型93%、半月体型76%、混合型61%、硬化型50%であったのに対し、武會らのコホートでは巣状型100%、半月体型83%、混合型96%、硬化型29%の結果であった。

このようにヨーロッパと日本では Class 分類の分布とその腎予後が異なっており、MPA が大半を占めるわが国では、糸球体病変のみの評価による分類は末期腎不全への移行を予測するには不十分かもしれない。以上腎生検所見と腎予後に関してはいくつかの臨床研究が行われてきている。しかし、ANCA 関連血管炎で、腎生検所見による治療決定を評価したエビデンスはまだない。

▶ B. 抗 GBM 抗体型腎炎

腎予後に関する組織病変の論文の大半は、半月体形成率で評価している。半月体形成率50%以上と未満で評価しているものとして、Johnson ら¹³⁾は半月体形成率50%未満では8例中1例、50%以上では7例中6例において腎不全が進行したとの結果を、Merkel ら¹⁴⁾は半月体形成率50%以上の20例中19例は維持透析になったとの結果を、Levy¹⁵⁾らは半月体

形成率50%以上の患者の23%は腎機能が改善し、治療開始時透析を必要として半月体形成率100%であった患者は1例も腎機能が回復しなかったことを各々報告している。より多い半月体形成率で評価したものと、Walkerら¹⁶⁾による、半月体形成率85%以上の11例中腎機能回復は2例、半月体形成率85%未満11例中腎機能回復は7例であったとの予後解析もある。過去のガイドラインは国内外ともに血清クレアチニンと半月体形成率でフローチャートを作っていた^{fh)}。わが国の2011年のガイドラインには、「臨床的に高度の腎機能障害を有する例や乏尿ないし無尿の症例のなかでも、発症からの期間が短く病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して治療適応の是非を確認することが望ましい」と記されている^{e)}。KDIGOでは治療前に透析が必要であり、かつ半月体形成率100%で肺泡出血がない場合以外は、シクロホスファミドと副腎皮質ステロイドに加えて血漿交換療法を開始することを推奨しているⁱ⁾。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード:crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, antineutrophil cytoplasmic, RPGN, anti-GBM, microscopic polyangiitis, Wegener および renal histopathology および treatment)で行った。

● 参考にした二次資料

- a. 今井裕一. 腎生検におけるインフォームド・コンセント. 日腎会誌 2005; 47: 76-82.
- b. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会編. 腎生検ガイドブック: より安全な腎生検を施行するために. 東京医学社, 2004.

- c. 平方秀樹. 腎生検の適応と禁忌. 日腎会誌 2005; 47: 73-5.
- d. 尾崎承一, 他. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業 2011.
- e. 松尾清一, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- f. 堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002; 44: 55-82.
- g. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-7.
- h. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999; 70: S33-40.
- i. KDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney Int 2012; Suppl 2: 233-42.

● 引用文献

1. Bajema IM, et al. Kidney Int 1999; 56: 1751-8.(レベル 4)
2. Vergunst CE, et al. Am J Kidney Dis 2003; 41: 532-8.(レベル 4)
3. de Lind van Wijngaarden RA, et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2264-74.(レベル 2)
4. Day CJ, et al. Am J Kidney Dis 2010; 55: 250-8.(レベル 4)
5. Hauer HA, et al. Kidney Int 2002; 62: 1732-42.(レベル 4)
6. de Lind van Wijngaarden RA, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2189-97.(レベル 2)
7. Berden AE, et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1628-36.(レベル 4)
8. Muso E, et al. Clin Exp Nephrol 2013; 17: 659-62.(レベル 4)
9. Pagnoux C, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 616-26.(レベル 4)
10. Inoue M, et al. Hum Pathol 1998; 29: 223-7.(レベル 5)
11. Bajema IM, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1989-95.(レベル 4)
12. Joh K, et al. Clin Exp Nephrol 2008; 12: 277-91.(レベル 4)
13. Johnson JP, et al. Medicine(Baltimore) 1985; 64: 219-27.(レベル 2)
14. Merkel F, et al. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 372-6.(レベル 4)
15. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001; 134: 1033-42.(レベル 4)
16. Walker RG, et al. Q J Med 1985; 54: 75-89.(レベル 4)

3) ANCA の有無・年齢と治療法

CQ 5

ANCA 陰性(IIF 法でも陰性)の pauci-immune 型 RPGN(半月体形成性腎炎)は ANCA 陽性 RPGN と同様の免疫抑制療法でよいのか?

推奨グレードC1 ANCA 陰性(IIF 法でも陰性)の pauci-immune 型 RPGN の治療に関しては ANCA 陽性例に準じた治療を推奨する。

● 要 約

わが国および諸外国の報告をみると、RPGN のなかには一定数の ANCA 陰性症例が存在することが判明している。しかし、ANCA 陰性群と ANCA 陽性群の比較において病理学的な差異はないというもののや、年齢や尿蛋白の程度、腎機能予後に関して差異があるというものなど、現在のところ一定した見解はない。治療に関して言及しているものも少なく、症例数の少ない ANCA 陰性の RPGN の臨床像の詳細はいまだ明らかでないため、現状では ANCA 陰性 RPGN に対しても ANCA 陽性 RPGN に準じた治療を原則とすることを推奨する。

● 背景・目的

ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN の治療計画に関して提示する。

● 解説

(ア) Pauci-immune 型 RPGN のなかには一定数の ANCA 陰性症例が存在する。

(イ) 症例数の少ない ANCA 陰性の Pauci-immune 型 RPGN の臨床像の詳細はいまだ明らかでない。

MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性の血管炎に関して諸外国からは、pauci-immune 型 RPGN の 27% という英国からの報告¹⁾、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の 32.9% という中国からの報告²⁾、AAV の 4.3% という EUVAS からの報告³⁾がある。わが国でも進行性腎障害 RPGN 分科会の全国アンケート調査の結果から MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性の pauci-immune 型血管炎は pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の 10.1%、MPA の 6.1% という結果であった。また、臨床個人調査票データの検討では、RPGN を呈した MPA 患者 441 例のうち MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性は 15 例 (3.4%) であり、RPGN を呈した WG 患者 62 例では 5 例 (8.1%) であった^{a)}。

EUVAS からは ANCA 陰性群と MPO-ANCA 陽性群において病理学的な差異はなかったと報告している³⁾。一方、中国からの報告では ANCA 陰性群は ANCA 陽性群と比較して若く (39.7 歳 vs. 57.6 歳)、

尿蛋白量やネフローゼ症候群の有病率が高かった。また、腎外病変の有病率は低かったが、腎機能予後は不良であった²⁾。

この 2 つの文献では治療に関しては言及しておらず、ほかに比較試験もない現状では ANCA 陰性 pauci-immune 型 RPGN に対しても ANCA 陽性 pauci-immune 型 RPGN に準じた治療を原則とすることを推奨するが、症例数も少なく、治療反応性や予後などの臨床像の詳細は不明であり、症例集積によるその把握が今後の課題と考えられる。また、ANCA 陰性 pauci-immune 型 RPGN でも腎生検での腎炎所見や全身症状から血管炎であることを確認してから免疫抑制療法を始めるべきであることはいうまでもない。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: ANCA, negative) で、2012 年 7 月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告。急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版。日腎会誌 2011; 53: 509-55.

● 引用文献

1. Hedger N, et al. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1593-9. (レベル 4)
2. Chen M, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 599-605. (レベル 4)
3. Hauer HA, et al. Kidney Int 2002; 61: 80-9. (レベル 5)

CQ 6 PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいのか？

推奨グレード B ANCA 関連型 RPGN の初期治療に関しては、ANCA のサブタイプよりも臨床的および病学的重症度に準じた治療を推奨する。

要 約

欧米では PR3-ANCA 型 RPGN が多く、わが国では MPO-ANCA 型 RPGN が多い。そのため、欧米の治療法は PR3-ANCA 型 RPGN の解析が多く、欧米の治療をそのままわが国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。しかし、近年の欧米のガイドラインではわが国同様に ANCA のサブタイプや病型によるのではなく、罹患臓器の種類と臓器障害の重症度によって定義される重症度分類に基づいて治療法を選択することを推奨している。実際、ANCA のサブタイプの違いは生命予後や腎機能予後に影響を及ぼさないことはわが国でも欧米でも報告されている。しかし、PR3-ANCA 型では再発に対してはより注意を払う必要がある。

背景・目的

ANCA 関連型 RPGN の治療法として ANCA のサブタイプに応じた治療計画が必要か提示する。

解説

(ア) 欧米は PR3-ANCA 型 RPGN が多く、わが国では MPO-ANCA 型 RPGN が多い。

(イ) 欧米の治療法は PR3-ANCA 型 RPGN の解析が多い。

(ウ) 欧米でも日本でも臨床重症度に基づいた治療法の選択を推奨している。

(エ) ANCA のサブタイプの違いは生命予後や腎機能予後に影響を及ぼさない。

(オ) PR3-ANCA 型では再発により注意を払うべきである。

この問題を考えるためにはわが国と欧米での血管炎における ANCA のサブタイプの違いを念頭に置かなければならない。AAV には顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA, 旧称 Wegener 肉芽腫症)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granu-

lomatositis with polyangiitis : EGPA, 旧称アレルギー性肉芽腫症/Churg-Strauss 症候群)、腎限局型血管炎(RLV)の4疾患が含まれる。GPA ではプロテイナーゼ 3(PR3)特異的な ANCA の陽性率が高く、ほかの3疾患ではミエロペルオキシダーゼ(MPO)特異的な ANCA の陽性率が高い。ANCA 陽性 RPGN のうち PR3-ANCA 陽性 RPGN が 30~60% 程度を占める欧米と異なり、わが国の RPGN は MPO-ANCA 陽性が主体である。わが国での PR3-ANCA 陽性 RPGN は、MPO-ANCA 陽性 RPGN の 10% 未満であり、わが国の MPA では MPO-ANCA 陽性が 95.5% であるのに対し、欧米諸国では MPA の 30~50% 程度が PR3-ANCA 陽性である^{a)}。このようにわが国では MPA の頻度が非常に高く、欧米の GPA を中心とするエビデンスによる治療をそのままわが国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。

しかし、現在は EULAR recommendations^{b)}、BSR/BHPR ガイドライン^{c)}のいずれも ANCA のサブタイプや病型によるのではなく、罹患臓器の種類と臓器障害の重症度によって定義される重症度分類に基づいて治療法を選択することを推奨している。わが国においても RPGN の診療指針^{d)}では臨床重症度に基づいた診療アルゴリズムが提唱され、最近の

症例を使用しての検討でも生命予後予測や治療法選択に有用であることが報告されている^{a)}。なお、進行性腎障害 RPGN 分科会の全国アンケート調査結果からは生命予後、腎機能予後に関して検討した結果、ANCA のサブタイプはいずれにも影響を与えなかった¹⁾。また、Harper らの英国からの 233 症例の AAV 患者の報告でも病型や ANCA の種類によって生存率に差はないとされている²⁾。

ただ、Pagnoux ら³⁾は AAV に対する 2 つのコホート (434 例と 354 例) を比較し再燃予知因子を調査したところ、MPO-ANCA 陽性者に比し PR3-ANCA 陽性者は 1.66~1.77 倍再燃のリスクが高く、肺に病変があるものはほかの臓器に比べ 1.56~1.68 倍再燃のリスクが高いと報告しているため、PR3-ANCA 陽性患者では再発により注意が必要であり、維持療法は慎重になるべきである。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: ANCA, subgroup,

subclass, subtype) で、2012 年 7 月までの期間で検索した。また、それ以後のわが国からの重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告。急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版。日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-7.
- Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1615-6.
- 急速進行性腎炎症候群の診療指針。日腎会誌 2002; 44: 55-82.

● 引用文献

- Yamagata K, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 580-8. (レベル 4)
- Harper L, et al. Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 495-501. (レベル 4)
- Pagnoux C, et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 2908-18. (レベル 4)

CQ 7 高齢の ANCA 関連型 RPGN 患者では、非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か？

推奨グレード B ANCA 関連型 RPGN の治療に際し高齢者では非高齢者と比較し感染症のリスクが高まるため注意が必要であり、治療薬 (シクロホスファミドおよび副腎皮質ステロイド薬) の投与量の減量あるいは治療薬 (特にシクロホスファミド) の使用を控えることなどを推奨する。

● 要 約

わが国の RPGN は欧米に比し高齢者が多い。近年、わが国の RPGN の生命予後が改善傾向にあるのは、診療指針に基づき 70 歳以上と未満で治療法の選択を促し、過剰な免疫抑制療法を避けることで再発・再燃症例の増加はあるものの感染症死が減少したことが大きく影響しているものと考えられている。感染症が AAV (ANCA-associated vasculitis) の合併症として最も頻度が高く重篤であることは欧米の報告でも同様であり、高齢者、特に腎機能障害を有する者に対しては年齢に応じたシクロホスファミドの減量を推奨している。そのほか、感染症以外にも糖尿病や骨折、脳血管障害などの治療に伴う重篤な有害事象は副腎皮質ステロイド薬によるものと推定されている。高齢者では薬剤による有害事象の発症が多いため、投与量に対する注意が必要である。

● 背景・目的

高齢の ANCA 関連型 RPGN の治療方針について提示する。

● 解説

(ア) わが国の RPGN は欧米に比し高齢者が多い。

(イ) RPGN の予後には感染症が大きく影響している。

(ウ) 高齢者、特に腎機能障害を有する者に対してはシクロホスファミドをはじめとした治療薬の投与量に注意が必要である。

RPGN 全体の生命予後、腎機能予後が近年改善傾向にあることについて、RPGN の診療指針^{a)}にて提案された診療アルゴリズムが効果をあげていることが示唆されている。わが国に多い MPO-ANCA 型 RPGN の高齢者症例に対し 70 歳以上と未満で治療法の選択を促し過剰な免疫抑制療法を避けることで、再発・再燃症例の増加はあるものの感染症死が減少したことが大きく影響しているものと考えられている。

Harper らは AAV 患者を 65 歳以上(114 例)と 65 歳未満(115 例)に分けて後ろ向きに検討し、65 歳以上では腎機能障害が高度で、死亡率が高いことを示した。この死亡率は腎機能障害、感染症、低アルブミン血症と相関があり、白血球減少症は高度の腎機能障害と感染リスクの増大と関連があること、そして、AAV の予後不良因子として多変量解析で腎機能障害($\text{Cr} > 400 \mu\text{mol/L}$)ならびに高齢(>65 歳)をあげており、65 歳を超える患者ではシクロホスファミドは 25%減量することが白血球減少症の危険を減らすことを報告した¹⁾。これは BSR/BHPR ガイドライン^{b)}でも推奨している。

わが国の進行性腎障害 RPGN 分科会からは、59 歳以下に比べると 60~69 歳および 70 歳以上の AAV/RPGN 患者の死亡リスク(ハザード比)はそれぞれ 2.3 倍、4.3 倍と報告されている²⁾。診療指針第 2 版^{c)}でも「好中球減少症を避けるため、cyclophosphamide は年齢 60 歳以上は 25%、75 歳以上は 50%減量すべき」としている。また、維持療法について

18~24 カ月以上を推奨しているが、「高齢者は治療抵抗性であることや、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では治療期間を短くすることも検討すべきである」と記載されている。なお、副腎皮質ステロイド薬に関しては投与量の調整は行われておらず、Harper らの報告では感染症のリスクとの関連は得られなかったが、わが国の前向き臨床研究である JMAAV 試験では感染症を発症した患者群では非発症者と比べ副腎皮質ステロイド薬の投与量が有意に多かったことが示されている。

JMAAV 試験では解析対象 48 症例のうち感染症を 19 例 29 件に認め、死亡または死亡の恐れのある感染症は 3 例であった。代表的な海外の試験 CYCAZAREM においても 144 例中 33 件の感染症を認め、死亡または死亡の恐れのある感染症は 11 例であった。感染症が AAV の合併症としては最も頻度が高く重篤で、最大の注意を払うべきである。

なお、JMAAV 試験の解析結果では感染症以外にも糖尿病や骨折、脳血管障害などの重篤な有害事象が報告されており、その主因は副腎皮質ステロイド薬によるものと推定されている。ステロイド骨粗鬆症に関しては高齢者で骨折の危険性が高くなることが指摘されている。

以上より、高齢者、特に腎機能障害を有するものでは非高齢者と比較し、治療薬剤の副作用による有害事象、とりわけ感染症について注意が必要と考えられる。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: ANCA, treatment, elderly, older)で、2012 年 7 月までの期間で検索した。また、それ以後のわが国からの重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- 急速進行性腎炎症候群の診療指針。日腎会誌 2002; 44: 55-82.
- Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1615-6.
- 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告。急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版。日腎会誌 2011;

53 : 509-55.

(レベル 4)

2. Yamagata K, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 580-8.(レベル 4)

● 引用文献

1. Harper L, et al. Rheumatology (Oxford) 2005 ; 44 : 495-501.

4) 初期治療

CQ 8

副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGN の腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレードC1 ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後・生命予後を改善する。しかし、免疫抑制薬との併用療法がより有効であるため、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に、これを推奨する。

推奨グレードC1 RPGN を呈するループス腎炎(Ⅳ型とⅢ型の一部)に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後および生命予後を改善する。ただし、免疫抑制薬併用がより有効であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に限り、これを推奨する。

推奨グレードC1 抗 GBM 抗体型 RPGN に対する副腎皮質ステロイド薬単独治療は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。免疫抑制薬の併用が望ましいが、免疫抑制薬の投与が好ましくない場合は、副腎皮質ステロイド薬と血漿交換の併用が推奨される。

● 要 約

ANCA 陽性 RPGN に対する初期療法は、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が原則であり、これまで副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。したがって、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の使用が好ましくない以下の場合に考慮する。

- ①感染症が存在するか、その存在が否定できず、免疫抑制薬の併用により重篤な感染症リスクがより高まると考えられる症例
- ②透析患者
- ③高齢者(特に 70 歳以上)
- ④白血球減少・肝機能障害など、免疫抑制薬の禁忌事項がある症例

最終的には、感染症の種類と程度、年齢などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬単独治療の有益性がこれを用いない場合よりも大きいと予想される場合にのみ投与する。

免疫複合体型 RPGN(SLE)(ループス腎炎Ⅳ型とⅢ型の一部)に対する療法は、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(シクロホスファミド)の併用が原則であり、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、RPGN の回復が期待できるかあるいは全身の SLE 症状が強いために積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の使用が好ましくない場合(上述)に限り考慮する。

抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は RPGN のなかでも最も悪く、肺出血を伴えば生命予後も著しく不

良となる。したがって、腎予後に対する効果の期待できる症例(透析を要さず、腎生検上、半月体形成の程度が重篤でない場合)や肺出血を伴う症例(Goodpasture 症候群)では、原則的に大量副腎皮質ステロイド療法、免疫抑制薬(シクロホスファミド)、血漿交換の併用が考慮される。したがって、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、免疫抑制薬の使用が好ましくない場合に限り、血漿交換との併用が推奨される。

● 背景・目的

RPGN に対する初期治療としての、副腎皮質ステロイド薬単独治療の適応と推奨度を、ANCA 関連糸球体腎炎、ループス腎炎、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎に分けて検証する。免疫複合体型 RPGN には、ループス腎炎のほか、IgA 腎症、Shonlein-Henoch 紫斑病腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、感染症による腎炎の一部(C 型肝炎など)などが含まれるが、ループス腎炎以外ではエビデンスは乏しいため、ここでは RPGN の経過をたどる増殖型のループス腎炎(IV 型とⅢ型の一部)についてのみ述べる。

● 解説

1. ANCA 陽性 RPGN

ANCA 関連糸球体腎炎による RPGN において、副腎皮質ステロイド薬単独による初期治療を考慮すべき場合は、RPGN の回復が期待できるか全身の血管炎症状が強いため積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の併用が好ましくない以下の場合である。

①重篤な感染症や活動性の結核が存在するか、その存在が否定できず、免疫抑制薬の併用により悪化の危険性が高いと考えられる症例

②透析患者

③高齢者(特に 70 歳以上)

④白血球減少・肝機能障害など、免疫抑制薬の禁忌事項がある症例

最終的には、感染症の種類と程度、年齢などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬単独治療の有益性がこれを用いない場合よりも大きいと予想される場合に投与する。

▶ A. 副腎皮質ステロイド薬単独治療の有用性

これまで、ANCA 陽性 RPGN を対象とし、副腎

皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、ANCA 関連血管炎を含む血管炎において、古くから副腎皮質ステロイド薬の有効性が認識され、初期治療として使用されてきた。血管炎に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性を指摘したのは 1967 年 Frohnert らの報告に遡る¹⁾。彼らは、結節性動脈周囲炎 150 例について無治療群と副腎皮質ステロイド薬使用群を比較し、生存率、腎機能、尿所見いずれも後者がより良好であることを示した。RPGN を対象としたものとしては、1979 年 Bolton らの報告がある²⁾。彼らは、pauci-immune 型、抗 GBM 抗体型、免疫複合型沈着型を含む 9 例の RPGN にステロイドパルス療法と経口副腎皮質ステロイド薬投与を行い 6 例で腎機能の改善を認めた。1982 年 Couser は、この報告を含む 58 例の RPGN 症例(うち 38 例が特発性 RPGN)を検討し、副腎皮質ステロイド薬により 45 例(78%)で腎機能の改善を認めている³⁾。わが国では、厚生労働省の RPGN 分科会アンケート調査があり、副腎皮質ステロイド薬を含む治療により 24 カ月の時点で 70% 以上の腎生存率を観察している。以上のように、直接の比較試験はないものの、RPGN の多くは未治療では腎生存を期待できないことから、ANCA 陽性 RPGN に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性は疑いない。

▶ B. 副腎皮質ステロイド薬単独療法と副腎皮質ステロイド薬/免疫抑制薬併用のいずれを選択するか

1996 年 Nachman らは、ANCA 関連糸球体腎炎を対象に、副腎皮質ステロイド薬単独とシクロホスファミド併用の非ランダム化比較試験の成績を報告している。結果は、副腎皮質ステロイド薬単独でも 50% 以上で効果を認めたが⁴⁾、併用群のほうで腎予後はよかった。このように、治療効果は副腎皮質ス

テロイド薬と免疫抑制薬の併用には劣っている。実際、近年 RPGN を多く含む ANCA 関連血管炎に関する多数の RCT が行われているが、初期治療として、すべての報告で副腎皮質ステロイド薬が、そしてそのほとんどでシクロホスファミドが併用されており^{5,6,a)}、ANCA 関連血管炎や pauci-immune 型半月体形成性腎炎を対象とした海外のガイドラインでも副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用が標準治療となっている^{b~e)}。一方、わが国の診療指針では、初期治療方針として、年齢と透析の有無による治療法の選択基準が示されている^{f,g)}。すなわち、高齢者(70 歳以上)や透析患者では、感染症のリスクが高くなるため、まず副腎皮質ステロイド薬単独で開始し、その後、副腎皮質ステロイド薬の初期治療から減量を進めた段階で免疫抑制薬を併用し、維持療法へとつなげる治療を考慮するとしている^{7,f,g)}。

免疫抑制薬を回避すべき場合として、免疫抑制薬に対しアレルギーや重篤な副作用の既往がある場合、血球減少(白血球、血小板、高度の貧血)や中等度以上の肝機能障害がある場合、妊婦および妊娠可能年齢の女性、重篤な感染症や活動性結核がある場合、などがあげられる。

▶ C. 治療反応性と予後の予測(全身症状と感染も含む)

治療開始にあたっては、まずは治療反応性ないし腎予後の予測が重要となる。腎生検上、活動性病変がある場合は腎予後改善が期待できる。活動性病変とは、細胞性または線維細胞性半月体の存在、糸球体の壊死病変、および細動脈におけるフィブリノイド壊死病変の3つがあげられ、このうちのいずれかが存在すれば、副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制療法が有効である可能性がある。逆に、①治療開始時の腎機能が悪い^{8,9)}、②慢性変化(線維性半月体、糸球体硬化、間質線維化)が主体で、腎動脈硬化の強い場合^{5,9,10)}、③臨床経過上、緩徐に高度腎不全に至った場合(特に透析導入後)、には治療抵抗性の可能性が大きい。しかしながら、いったん透析導入になっても治療により離脱できる例もあり、GFR 10 mL/分/1.73 m² 未満でも副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制療法により 57%で改善がみられたとの

報告もある⁵⁾。

治療を開始するにあたっては、たとえ腎機能の回復は期待できなくても、全身の血管炎症状について考慮する。もし血管炎症状があれば副腎皮質ステロイド薬治療を開始し、特に強い血管炎症状(肺出血など)を伴う場合や初期の副腎皮質ステロイド薬単独治療で反応不良の場合は、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用が推奨される。

▶ D. 副腎皮質ステロイド薬投与量と減量法

経口副腎皮質ステロイド薬の投与量や減量法について決まったプロトコールはないが、わが国の診療指針では、感染症のリスクを考慮し、初期治療、およびステロイドパルス療法に続く後療法いずれにおいても、プレドニゾロン 0.6~0.8 mg/kg 体重/日を用いるよう推奨している^{f)}。一方、海外では初期治療としてプレドニゾロン 1 mg/kg 体重/日(ただし、60 mg/日を超えない)が用いられる。その後は、プレドニゾロンの初期量を 2~4 週間使用し、3~6 カ月以上かけて 10~15 mg/日未満まで漸減、寛解が得られれば維持量とすることが多い。わが国の診療指針では、初期治療開始後 8 週間以内にプレドニゾロンを 20 mg/日未満へ減量するとしている^{f)}。

2. 免疫複合体型 RPGN (SLE)

ループス腎炎のうち腎機能の急速な悪化を示すのは、糸球体の急性増殖性変化の強い ISN/RPS 分類のⅣ型(びまん性増殖型)およびⅢ型(巣状増殖型)の一部であり、これにⅤ型が合併することもある。特に、Ⅳ型で半月体形成や壊死性病変が多数みられる際、RPGN の経過をたどる。これらの活動性の高いループス腎炎では、無治療の場合の腎予後は不良であり、抗炎症ないし免疫抑制効果を狙った積極的な治療が考慮される。活動性病変には、細胞性および線維細胞性半月体、フィブリノイド壊死のほか、係蹄内細胞増殖、核崩壊(karyorrhexis)、硝子様血栓などが含まれる。

ループス腎炎に関して、副腎皮質ステロイド薬の有効性を非使用群と直接比較検証した RCT はない。しかし、副腎皮質ステロイド薬の抗炎症作用および免疫抑制作用が RPGN を呈するループス腎炎に対して有効であることは明らかであり、1980 年代よりループス腎炎の基礎薬として広く用いられてきた。

実際、ALMS 試験をはじめ免疫抑制薬の初期治療および維持療法の効果を検証する最近のすべての比較試験において、初期治療としてステロイドパルス療法を含む高用量の副腎皮質ステロイド薬が使用されている。しかし、副腎皮質ステロイド薬単独より免疫抑制薬との併用が有効であることも確実である。例えば、Austin らは、IV型が多数を占めるループス腎炎を対象として、大量副腎皮質ステロイド薬単独と副腎皮質ステロイド薬に各種免疫抑制薬を併用し、腎予後を比較したところ、静注シクロホスファミドとステロイド併用群が最もよく、大量副腎皮質ステロイド薬単独療法群で最も不良であり、両者には明確な有意差があった¹¹⁾。Gourley らも、ステロイドパルス単独療法は静注シクロホスファミド単独より治療効果は弱く、両者の併用がより有効であると報告している¹²⁾。最近発表されたループス腎炎に関する海外の2つのガイドライン、および KDIGO 診療ガイドラインにおいても、初期治療としてパルス療法を含む大量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬〔シクロホスファミドまたはミコフェノール酸モフェチル (MMF)〕の併用が推奨されている^{h~j)} (わが国では MMF は保険適用外)。

以上より、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法により腎予後改善効果が期待できるため、副腎皮質ステロイド薬の単独治療は、免疫抑制薬の使用が好ましくない場合に限り考慮する。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は RPGN のなかでも最も悪く、1963 年の Benoit らの報告では (Am J Med 1986)、無治療の場合の腎予後は 2%、生命予後は 4% と著しく不良であった。それ以後、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、および血漿交換の併用療法が行われるようになり、腎予後は 13~31%、生命予後も 42~84% と大幅な改善がみられるが、今なお不良であることに変わりない^{k)}。副腎皮質ステロイド薬の有効性に関して、副腎皮質ステロイド薬治療群を無治療群と直接比較した RCT はない。最近、Cui らは中国の 1 施設における anti-GBM 抗体型糸球体腎炎および Goodpasture 症候群の 221 例を対象に、副腎皮質ステロイド薬単独投与群、シクロホスファミド併用群、シクロホスファミドおよび血

漿交換併用群の腎予後と生命予後を比較している¹³⁾。結果は、腎予後については副腎皮質ステロイド薬単独群よりもシクロホスファミド/血漿交換併用群で、生命予後もシクロホスファミド併用群およびシクロホスファミド/血漿交換併用群で有意に良好であり、1 年後の腎予後、生命予後はステロイド単独群でそれぞれ約 5%、約 40%、シクロホスファミド/血漿交換併用群で 29%、76% であったという。

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎を対象とした観察研究や血漿交換の有効性を検証する RCT においても、初期治療として大量の経口副腎皮質ステロイド薬およびステロイドパルス療法を含む免疫抑制療法が行われており^{14,15)}、最近発表された KDIGO のガイドラインでは、初期治療として大量副腎皮質ステロイド療法、シクロホスファミド、血漿交換の併用が推奨されている^{l)}。日本における実態調査でもこれらが標準治療となっている^{k)}。抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は活動性が非常に高いため、病勢をコントロールするには、強い抗炎症効果 (副腎皮質ステロイド薬) と同時に、病因である抗 GBM 抗体の除去 (血漿交換) および抗体産生の抑制 (免疫抑制療法) を可及的速やかに行う必要がある。したがって、治療効果を期待するためには、副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、できる限り免疫抑制薬および血漿交換と併用するのが原則である。

しかしながら、重症の腎炎、例えば、治療開始時の血清 Cr 濃度 5.7 mg/dL 以上および透析を要する場合、あるいは腎生検で半月体が全糸球体に見られる場合には、積極的な治療によっても腎機能回復は期待できないことが示されている¹⁴⁾。したがって、肺出血を伴わない腎症単独型の症例では、腎炎の程度を慎重に見極め、積極的治療の適応を判断する。一方、肺出血を合併する Goodpasture 症候群では、生命予後改善のためステロイドパルス療法を含む強力な免疫抑制療法が必須となる。すなわち、①腎予後に対する効果の期待できる症例 (透析を要さず、腎生検上、半月体形成の程度が重篤でない場合)、②肺出血を伴う症例 (Goodpasture 症候群)、では大量副腎皮質ステロイド療法を含む強力な免疫抑制療法を考慮する。この際、免疫抑制薬 (シクロホスファミド) の併用が望ましいが、感染症がコントロールで

きない場合や白血球減少、肝障害などの禁忌事項がある場合は、まず副腎皮質ステロイド薬単独(ステロイドパルス療法)で開始し、血漿交換を併用することが推奨される。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN と ANCA 関連型では ANCA, antineutrophil cytoplasmic, microscopic polyangiitis, Wegener, ループス腎炎では lupus nephritis, 抗GBM 型では anti-GBM, および steroid, prednisolone, immunosuppressive, cyclophosphamide, apheresis, plasma exchange, management, therapy, treatment)で、1966~2012 年 7 月の期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- a. Walters GD, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- b. Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology(Oxford)2007 ; 46 : 1615-6.
- c. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-7.
- d. Menahem S, et al ; Caring for Australians with Renal Impairment(CARI). The CARI guidelines. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. Nephrology(Carlton)2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- e. KIDIGO Clinical Practice Guideline. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. Kidney Int 2012(Suppl 2) : 233-42.
- f. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.

- g. 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- h. Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 797-808.
- i. Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association(EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 1771-82.
- j. Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(suppl 2) : 221-32.
- k. Hirayama K, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 339-47.
- l. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(suppl 2) : 240-2.

● 引用文献

1. Frohnert PP, et al. Am J Med 1967 ; 43 : 8-14.(レベル 5)
2. Bolton WK, et al. Am J Med 1979 ; 66 : 495-502.(レベル 5)
3. Couser WG. Am J Nephrol 1982 ; 2 : 57-69.(レベル 5)
4. Nachman PH, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-9.(レベル 3)
5. Hogan SL, et al. Ann Intern Med 2005 ; 143 : 621-31.(レベル 4)
6. Adu D, et al. QJM 1997 ; 90 : 401-9.(レベル 2)
7. Lionaki S, et al. Kidney Int 2009 ; 76 : 644-51.(レベル 4)
8. Bolton WK, et al. Am J Nephrol 1989 ; 9 : 368-75.(レベル 4)
9. Hogan SL, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 23-32.(レベル 4)
10. de Lind van Wijngaarden RA, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2264-74.(レベル 4)
11. Austin HA III, et al. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-9.(レベル 2)
12. Gourley MF, et al. Ann Intern Med 1996 ; 125 : 549-57.(レベル 2)
13. Cui Z, et al. Medicine(Baltimore)2011 ; 90 : 303-11.(レベル 4)
14. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.(レベル 4)
15. Johnson JP, et al. Medicine(Baltimore)1985 ; 64 : 219-27.(レベル 2)

CQ 9

RPGN 初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬と静注パルス療法併用のどちらが、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレードC1 ANCA 陽性 RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは肺出血などの重篤な全身合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を考慮してもよい。

推奨グレードC1 ループス腎炎による RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは中枢神経ループスや肺出血などの重篤な腎外合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を推奨する。

推奨グレードC1 抗 GBM 抗体型 RPGN においては、肺出血を伴う Goodpasture 症候群では、生命予後を改善させるため、腎炎の程度にかかわらず静注ステロイドパルス療法を推奨する。肺出血を伴わない腎炎単独型では、一般に腎炎の進行は急速であるため、腎機能回復が期待できない場合を除いて、経口副腎皮質ステロイド薬の追加を推奨する。

IV

要 約

ANCA 陽性、免疫複合体型(SLE)、抗 GBM 抗体型の RPGN に対する初期治療について、高用量の副腎皮質ステロイド経口薬とステロイドパルス療法の生命予後ないし腎機能予後に対する効果を比較した RCT は見当たらない。しかし、疾患活動性の高い以下の場合には、速やかかつ強力な抗炎症および免疫抑制効果を期待して、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を考慮する。

- ・ ANCA 陽性 RPGN では、①腎機能が急速に悪化する症例、②肺出血などの重篤な腎外症状を伴う症例。
- ・ 免疫複合体型 RPGN(SLE) では、①腎機能が急速に悪化する症例、特に腎生検でⅣ型(active)を呈し、細胞性または線維細胞性半月体を多く認める場合、②腎外症状として、中枢性ループスや肺出血などの強い全身血管炎症状がみられる症例。
- ・ 抗 GBM 抗体型 RPGN においても、①腎機能が急速に悪化する症例、②腎炎の程度にかかわらず肺出血のみられる症例でステロイドパルス療法を考慮するが、一般に活動性が高く、腎不全の進行も早いいため、副腎皮質ステロイド薬を投与する大部分の症例で適応となる。

プロトコルは、通常メチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日を 3 日間連続で点滴静注し、後療法としてプレドニゾン 0.6~0.8 mg/kg 体重を経口投与する。

背景・目的

RPGN に対する初期治療として副腎皮質ステロイド薬療法を行う場合、経口薬と静注ステロイドパルス療法のいずれが望ましいかを、ANCA 陽性、免疫複合体型(SLE)、抗 GBM 抗体型の RPGN に分けて検証する。

解説

1. ANCA 陽性 RPGN

高用量の副腎皮質ステロイド経口薬とステロイドパルス療法の比較については、ANCA 関連腎炎を含む pauci-immune 型 RPGN 対象とした RCT は存在しない^{a)}。両者はほぼ同等の効果が期待できるが、疾患活動性の高い場合など、症例によってはステロ

イドパルス療法の追加によりやや良好な効果が得られる可能性がある。

Adu らはプレドニゾロンおよびシクロホスファミドの両者の点滴パルス療法と経口投与を比較し、同等の効果を認めているが、副腎皮質ステロイド薬の投与方法による比較とはいえない¹⁾。Bolton らは、pauci-immune 型 RPGN および血管炎症例に対し、プレドニゾロン単独経口治療(5 例)では改善率 40% で透析離脱例はなかったのに対し、メチルプレドニゾロンによる大量ステロイドパルス療法群(25 例)では 80% で改善、74% が透析を離脱したと報告した²⁾。Jayne らは、血清 Cr 濃度 5.8 mg/dL 以上の ANCA 陽性の半月体形成性 RPGN 患者を対象に、経口副腎皮質ステロイド薬および血漿交換の併用群とステロイドパルス療法併用群の比較試験を行い、腎予後改善効果は血漿交換併用群がやや勝ると報告している。ただし、両群いずれもプレドニゾロン 1 mg/kg 体重/日が投与されており、ステロイドパルス療法の効果は不明である³⁾。わが国の ANCA 陽性 RPGN に関するアンケート調査では、ステロイドパルス療法が経口副腎皮質ステロイド療法と比べて治療効果が優れるとの結果は得られていない^{b)}。

しかしながら、一般に、大量ステロイドパルス療法は経口薬に比べて短期間で強い免疫抑制効果および抗炎症効果が期待できることから、肺出血などの全身血管炎症状を伴う重症度の高い症例、急速な腎機能悪化のみられる RPGN 患者ではステロイドパルス療法を考慮してよい。ステロイドパルス療法は、メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日点滴を 3 日間連続で行う。一日点滴量としてメチルプレドニゾロン 1,000 mg が 500 mg より勝っているとのエビデンスはなく、抵抗力の低い高齢者やほかの免疫抑制療法を行う場合は 500 mg/日が選択されることが多い。ステロイドパルス療法後の後療法としては、わが国ではプレドニゾロン 0.6~0.8 mg/kg 体重が経口投与される。

2. 免疫複合体型 RPGN (SLE)

ループス腎炎に関して、経口副腎皮質ステロイドとステロイドパルス療法の追加に対して直接有効性を比較した RCT はない。実際、初期治療において免疫抑制薬と併用される副腎皮質ステロイド薬のプ

ロトコールは報告によってまちまちであり、対象患者の全例でパルス療法、あるいは経口ステロイドが用いられているもの、特定の患者に対し選択的にパルス療法を行っているものもある。例えば、副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドとの併用療法の代表的なプロトコールである NIH レジメン^{4,5)}と European レジメン⁶⁾を比較すると、いずれも全例でステロイドパルス療法が使用されている。具体的には、前者で体重 1 kg 当たりメチルプレドニゾロン 1 g 点滴 3 日間(シクロホスファミドは 500 mg 点滴で開始)に続き経口プレドニゾロン 0.5 mg/kg 体重、後者では 750 mg 点滴 3 日間(同 体表面積 1 m²当たり 0.5 g 点滴で開始)に続き 0.5 mg/kg 体重、となっている。ただし、対象患者の血清 Cr 濃度は、前者で 1.6~2.0 mg/dL であるのに対し、後者では平均 1.15 mg/dL と腎機能低下は比較的軽度であり、RPGN 以外の症例が多く含まれている。また、全例 IV 型のループス腎炎患者(平均血清 Cr 濃度 1.46 mg/dL)を対象にした Mok らの報告、免疫抑制薬として MMF とシクロホスファミドを比較した ALMS 試験では、初期ステロイド薬として全例で経口プレドニゾロン 1 mg/kg 体重が用いられている^{7,8)}。一方、症例によってステロイドパルス療法を選択している臨床研究も多い。例えば、Chan らの報告では(N Engl J Med 2000)、腎生検上細胞性または線維細胞性半月体の割合が 50% 以上の場合、Ginzler らの報告では(N Engl J Med 2005)、腎外症状のみられる場合に経口副腎皮質ステロイド薬にステロイドパルス療法を追加する、としている。海外では、ループス腎炎に対する ACR および EULAR のガイドラインにおいて、IV 型のループス腎炎でステロイドパルス療法の追加を推奨しているが^{sc,d)}、KDIGO ガイドラインでは特に推奨はせず、一般的に広く用いられるとの表現にとどめている^{e)}。

以上より、一般には、①腎機能が急速に悪化する RPGN 症例、特に腎生検で IV 型(active)を呈し、細胞性または線維細胞性半月体を多く認める場合、②腎外症状として中枢性ループスや強い全身血管炎症状のみられる症例、など疾患活動性の高い場合には、速やかかつ強力な抗炎症および免疫抑制効果を期待して、ステロイドパルス療法を考慮する。ステ

ロイドパルス療法を施行する際は、大量の副腎皮質ステロイド薬投与による感染症や血糖上昇のリスクのほか、SLE 患者においては大腿骨骨頭壊死に対する注意が必要である。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎において、経口副腎皮質ステロイドとステロイドパルス療法を直接比較した RCT はない。わが国の報告では大量経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法のいずれもが使用されている^{f)}。海外においては、71 例の抗 GBM 抗体病の長期予後を調べた Levy らの報告では経口副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン 1 mg/kg/日)が用いられているが^{g)}、血漿交換の有効性などを検証する多くの比較試験では、初期治療として静注ステロイドパルス療法が選択されている^{10,11)}。KDIGO のガイドラインでも、メチルプレドニゾロン 0.5~1.0 g 連続 3 日間のステロイドパルス療法を標準治療として示している^{g)}。

以上のように、一般に抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は活動性が高く、腎不全の進行も早いため、強い抗炎症効果と抗 GBM 抗体産生の速やかな抑制が、腎炎および肺出血の治療のために必要となると考えられる。特に肺出血を合併する Goodpasture 症候群では、生命予後の改善を期待して、ステロイドパルス療法を含む強力な免疫抑制療法が行われることが多い。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN と ANCA 関連型では ANCA, antineutrophil cytoplasmic, microscopic polyangiitis, Wegener, ループス腎炎では lupus nephritis, 抗 GBM 型では anti-GBM, および methylprednisolone, pulse, steroid)で、1966~2012 年 7 月の期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応

じて採用した。

● 参考にした二次資料

- a. Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline. *Kidney Int* 2012(Suppl 2) : 233-42.
- b. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 509-55.
- c. Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 797-808.
- d. Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association(EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-82.
- e. Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(suppl 2) : 221-32.
- f. Hirayama K, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-47.
- g. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(suppl) : 2 : 240-2.

● 引用文献

1. Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401-9.(レベル 2)
2. Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368-75.(レベル 4)
3. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180-8.(レベル 2)
4. Austin HA III, et al. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 614-9.(レベル 2)
5. Gourley MF, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 549-57.(レベル 2)
6. Houssiau FA, et al. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121-31.(レベル 2)
7. Mok CC, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 256-64.(レベル 3)
8. Appel GB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103-12.(レベル 2)
9. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42.(レベル 4)
10. Johnson JP, et al. *Medicine(Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-27.(レベル 2)
11. Cui Z, et al. *Medicine(Baltimore)* 2011 ; 90 : 303-11.(レベル 4)

CQ 10 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード B ANCA 型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

ア. ANCA 型 RPGN**要 約**

わが国では、疾患に対する理解や「急速進行性腎炎症候群診療指針」の刊行により、症例に合わせた治療法の選択が行われるようになってきている。そのなかで、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬を投与する強力な免疫抑制療法が選択される患者も増加している。その際は、治療開始時の臨床重症度、年齢、透析施行の有無などを考慮したうえで経口シクロホスファミド (CY) (25~100 mg/日) またはシクロホスファミド大量静注療法 (IVCY) (250~750 mg/m²/日/月) を併用する。

解説

血管炎の初期治療として、1970 年代より副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド (CY) の併用療法が標準的な初期治療として用いられてきた。1996 年に Nachman らは、ANCA 型 RPGN に対する副腎皮質ステロイド薬単独と副腎皮質ステロイド薬+CY 併用療法の非ランダム化比較試験を報告した¹⁾。初期治療に対する寛解率は、単独群で 55% に比して併用群で 85% と有意に高いことが示されている。また再燃率においても単独群に比して併用群では 0.31 倍と低値であった。さらに 1996 年の Hogan らの後向き観察研究においても、副腎皮質ステロイド薬単独群に比して CY 併用群において生命予後が改善することが報告されている (併用群では死亡率が

0.18 倍)²⁾。2011 年のわが国からの報告においても、ANCA 関連血管炎において CY の投与により腎予後を有意に改善させることが示されている [CY 投与 (対照: 非投与) HR 0.683 (95% CI, 0.474-0.986; p=0.042)]^{a)}。

CY の有効性が示されている一方で、CY の副作用による重篤な合併症も問題となっている。このため CY に代わる免疫抑制薬を用いた初期治療も検討されている。2005 年に Groot らが、ANCA 関連血管炎の寛解導入療法における CY とメソトレキセート (MTX) のランダム化比較試験を報告している (NORAM 研究)³⁾。ANCA 関連血管炎 100 例を対象とし、CY 群 (経口 CY 2 mg/kg/日) または MTX 群 (経口 MTX 20~25 mg/週) に割り付け、治療開始後 6 カ月目の寛解率を検討した (非劣性試験)。さらに

両薬剤とも治療開始後12カ月までに減量・中止する治療プロトコールにて再燃率を比較検討した(観察期間18カ月)。MTX群の寛解率は89.8%であり、CY群の93.5%に比して劣ってはいなかった($p=0.041$)。再燃率は、MTX群69.5%、CY群46.5%であり、MTX群で高かった〔HR 1.85(95%CI, 1.06–3.25)〕。MTXにおいても高い寛解率が示される一方で、CYの有用性が示される結果でもあった。

これらをエビデンスとして、KDIGO、英国(BSR-BHPR)、欧州(EULAR)、オーストラリア(CARI)のいずれのガイドラインにおいても、寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬に加えて経口CY(2 mg/kg/日)またはシクロホスファミド大量静注療法(IVCY)(15 mg/kgを2~3週ごと)の併用が推奨されている。わが国のANCA型RPGNの診療指針においては、治療開始時の臨床重症度(グレード)、年齢、透析施行の有無により、4群に分類して治療法が示されている。その中で、グレードIまたはII群の患者において副腎皮質ステロイド薬単独治療で疾患活動性が持続する場合や、70歳未満でグレードIIIまたはIV群の患者では経口CY(25~100 mg/日)またはIVCY(250~750 mg/m²/日/月)を考慮することが示されている。

CYは肝臓で代謝を受けるが、その活性代謝物の尿中排泄率は約50%と報告されている^{a)}。腎機能の低下によりCYクリアランスが低下するため、経口CYおよびIVCYの投与量は腎機能により調整する必要がある。さらにCY投与の際は、血球減少に対して特に注意を要する。経口CYおよびIVCYの投与量調整について以下に示す。

1. 経口CY

2007年のBSR/BHPRガイドラインでは、寛解導入として経口CY 2 mg/kg/日を最低3カ月継続することが推奨されているが、好中球減少症を避けるため、年齢60歳以上は25%、75歳以上は50%減量すべきである。血球数の確認を最初の1カ月は毎週、2カ月目と3カ月目は2週間ごと、その後は毎月実施する。白血球4,000/ μ L未満、好中球2,000/ μ L未満に減少した場合は経口CYを一時的に中止する。白血球数が回復したら少なくとも1日投与量を25 mg減量して再開し、その後4週間は毎週検査する。

表1 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢	血清Cr 1.7~3.4 mg/dL	血清Cr 3.4~5.7 mg/dL
60歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60歳以上70歳未満	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
70歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

(二次資料bより引用)

重篤な白血球減少、好中球減少(白血球1,000/ μ L未満、好中球500/ μ L未満)あるいは遷延する白血球減少、好中球減少(白血球4,000/ μ L未満、好中球2,000/ μ L未満が2週間以上)をきたした場合には経口CYを中止し、白血球数回復後に50 mg/日で再開して、白血球数が許容範囲内であれば、1週間ごとに目標量まで増量する。白血球6,000/ μ L未満でかつ以前に比して2,000/ μ L以上低下した場合には25%減量する。

2. IVCY

腎機能はIVCY当日あるいは前日に測定し用量を調整する。年齢、腎機能による減量方法を表1に示す^{b)}。高度の腎機能低下例や透析導入例においても、IVCY投与量を20~30%減量することにより適切なAUCとなることが報告されている。また透析例では透析療法によりCYが除去されるため、CY投与12時間は透析療法を避けることが望ましい。一方、透析を導入して3カ月以上経過した症例では腎機能の回復がまれであるため、KDIGOガイドラインではCYの投与中止が推奨されている^{c)}。

さらに血球数もIVCYの当日あるいは前日に確認する。IVCY施行前に白血球4,000/ μ L未満、好中球2,000/ μ L未満である場合には、IVCYを延期し、毎週血球数を確認して、白血球4,000/ μ L以上でかつ好中球2,000/ μ L以上になったら25%減量して再開する。その後に白血球減少、好中球減少をきたした場合には、同様な方法で減量する。最初のIVCY10日後から次のIVCYまでの間に血球数を確認する。白血球nadir 3,000/ μ L未満、好中球nadir 1,500/ μ L未満の場合には、次のIVCY直前の白血球数4,000/ μ L以上でかつ好中球2,000/ μ L以上であっても以下のように減量をする。

①白血球nadir 1,000~2,000/ μ Lあるいは好中球

500~1,000/ μ L では、前回量の 40% 減量する。

1,000~1,500/ μ L では、前回量の 20% 減量する。

②白血球 nadir 2,000~3,000/ μ L あるいは好中球

イ. 免疫複合体型 (SLE) RPGN

要 約

病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的に RPGN を呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬〔シクロホスファミド (CY) あるいはミコフェノール酸モフェチル (MMF) (保険適用外)〕を併用した初期治療を推奨する。

解説

ループス腎炎はさまざまな臨床像・組織像を呈し、それぞれ適する治療も異なる。このため腎生検を行ったうえで治療法を決定する必要がある。ループス腎炎の組織分類は2004年に報告されたInternational Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 分類を用いることが多い。本分類のなかで class III および IV が増殖性腎炎である。なかでも class IV は全糸球体の 50% 以上に病変を認めるびまん性ループス腎炎と定義される。ループス腎炎において最も重症な class であり、臨床的に RPGN を呈することがある。わが国の RPGN 統計調査では、ループス腎炎が RPGN の 3.7% を占めている。

通常 class III および IV の増殖性腎炎では、初期量として PSL 0.8~1.0 mg/kg/日の投与を行い、臨床所見および検査所見の改善をみながら漸減する。病理所見にて半月体形成や壊死性病変を認める例では、副腎皮質ステロイドパルス療法や免疫抑制薬を併用する。併用する免疫抑制剤としては、1970 年代より CY の有効性を示す論文が数多く報告されている。1991 年に Steinberg らは、経口 PSL, CY, アザチオプリン (AZP) を用いた治療プロトコールのランダム化比較試験を報告した⁴⁾。本試験では、CY の使用により腎予後の改善を認め、それ以降の重症型ループス腎炎の治療選択に大きな影響を与えている。

さらに CY の投与方法に関する検討も行われている。2002 年に Houssiau らは、高用量シクロホスファミド静注療法 (IVCY) (0.5 g/m², 6 カ月間は毎月投与、以後は 3 カ月ごとに 2 回投与) と低用量 IVCY [一律 0.5 g/日, 2 週間ごとに 3 カ月間投与 (計 6 回)] の 2 群に分けたランダム化比較試験を報告した⁵⁾。本試験では、両群で寛解率および再燃率に差を認めなかった。さらに 2010 年に長期予後の結果が報告されているが、低用量と高用量 IVCY で腎機能および生命予後に差を認めないことが示されている⁶⁾。これらのエビデンスから ACR のガイドラインでは、class III あるいは IV のループス腎炎に対して、経口副腎皮質ステロイド薬 (PSL 0.5~1 mg/kg/日) およびステロイドパルス療法に加えて低用量あるいは高用量 IVCY による寛解導入療法が推奨されている。

一方で CY は、感染症や卵巣機能不全、発癌などの副作用もあることから、より安全性の高い免疫抑制薬による治療が検討されてきた。2000 年に Chan らは、WHO 分類 IV 型の活動性ループス腎炎 42 例を対象として、①CY 内服 (2.5 mg/kg/日) と PSL 内服 (0.8 mg/kg/日) を 6 カ月、その後 AZP (1.5 mg/kg/日) に変更して 6 カ月継続と、②ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (2 g/日) と PSL 内服 (0.8 mg/kg/日) を 6 カ月、その後 MMF を半量として 6 カ月継続の 2 群に分けて検討した⁷⁾。本試験では、両群で尿蛋白、腎機能、寛解率に差を認めず、感染症、無月経、脱毛などの副作用は MMF 群で少ないことが

示された。さらに2005年にGinzlerらは、WHO分類Ⅲ型、Ⅳ型およびⅤ型のループス腎炎140例を対象として、MMFとIVCYのランダム化比較試験を報告した⁸⁾。治療開始後24週目の寛解率は両群で差を認めず、忍容性および有効性の両面からMMFの有効性が示されている。2010年のKamanamoolらが行ったメタ解析においても、MMFとCYは寛解導入率や感染症の発生率が同等であることが示されている⁹⁾。これらのエビデンスからACRのガイドラインでは、classⅢあるいはⅣのループス腎炎に対

して、経口副腎皮質ステロイド薬(PSL 0.5~1 mg/kg/日)およびステロイドパルス療法に加えてMMF 2~3 g/日(アジア人では2 g/日)による寛解導入療法が推奨されている。

これらの欧米からのエビデンスやガイドラインから、病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的にRPGNを呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬〔CYあるいはMMF(保険適用外)〕を併用した初期治療が推奨される。

ウ. 抗GBM抗体型RPGN

● 要 約

抗GBM抗体型RPGNは最も重篤なRPGNの病型とされている。わが国の診療指針では、本疾患の初期治療として免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)と血漿交換療法の併用療法を原則としている。このうち、免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分なしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では免疫抑制薬〔シクロホスファミド(CY)1~2 mg/kg/日〕の併用が推奨されている。ただし、腎機能低下例に対しては、投与量の減量、ないしは投与を避ける必要がある。

● 解説

抗GBM抗体型RPGNは、特に腎機能予後が不良であるため、多くの報告では経口副腎皮質ステロイド薬、CYおよび血漿交換療法を併用した治療が行われている。2001年にHammersmith Hospitalから、抗GBM抗体病85例の25年にわたる長期予後が報告されている¹⁰⁾。このうち71例は経口プレドニゾロン(PSL)〔1 mg/体重(kg)/日あるいは60 mg/日〕、CY(2~3 mg/kg/日、55歳以上は適宜減量、2~3カ月間)および血漿交換(50 mg/kg/回、最大4 L/回、14日間)を併用する治療が行われている。同治療により、治療開始時の血清Cr<5.7 mg/dLであった19例の1年腎および個体生存率はおおの95%、100%であり長期予後も良好であることが示されている。一方、血清Cr≥5.7 mg/dLであった13

例の1年腎および個体生存率はおおの82%、83%、治療開始時に透析療法を必要とした39例の1年腎および個体生存率はおおの8%、65%であり治療開始時の腎機能により腎機能予後および生命予後が悪化することが示されている。

さらに2011年にはCuiらが、中国の単一施設における抗GBM抗体病の後ろ向き観察研究を報告した¹¹⁾。対象は、1998~2008年までに発症した抗GBM抗体病221例であり、治療法として①副腎皮質ステロイド薬単独治療、②副腎皮質ステロイド薬+CY、③副腎皮質ステロイド薬+CY+血漿交換に分類して腎機能予後および生命予後を検討した。そのなかで副腎皮質ステロイド薬およびCYに加えて血漿交換を行う治療は腎機能予後および生命予後を改善した〔腎不全に対するHR 0.60(95%CI, 0.37~0.96; p=0.032)、個体死に対するHR 0.31(95%CI,

0.15-0.63 ; $p=0.001$)). また, 副腎皮質ステロイド薬単独治療に比して CY の追加は生命予後を改善した [個体死に対する HR 0.43 (95%CI, 0.21-0.90 ; $p=0.024$)]. 一方, CY の追加は副腎皮質ステロイド薬単独治療に比して腎機能予後を改善しなかった [HR 0.92 (95%CI, 0.56-1.49 ; $p=0.73$)].

以上のエビデンスから, 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性があるため, 腎機能を勘案した免疫抑制薬の併用を考慮する. 一方で腎機能障害の進行した症例においては, 腎機能が改善する割合が低くなるため, 積極的な免疫抑制療法を行わず, 保存的治療で対応する場合もある.

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: ANCA, renal vasculitis, GBM, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment, clinical trial, meta-analysis) で対象期間を指定せずに検索した.

● 参考にした二次資料

- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- Walters GD, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 ; Suppl 2 : 233-42.
- Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007 ; 46 : 1615-6.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis.

Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-7.

- Menahem S. et al ; Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. Nephrology (Carlton) 2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 797-808.
- Bertsias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 1771-82.

● 引用文献

- Nachman PH, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-9. (レベル 3)
- Hogan SL, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 23-32. (レベル 3)
- De Groot K, et al. Arthritis Rheum 2005 ; 52 : 2461-9. (レベル 2)
- Steinberg AD, et al. Arthritis Rheum 1991 ; 34 : 945-50. (レベル 2)
- Houssiau FA, et al. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 2121-31. (レベル 2)
- Houssiau FA, et al. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 61-4. (レベル 2)
- Chan TM, et al. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1156-62. (レベル 2)
- Ginzler EM, et al. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2219-28. (レベル 2)
- Kamanamool N, et al. Medicine (Baltimore) 2010 ; 89 : 227-35. (レベル 1)
- Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42. (レベル 4)
- Cui Z, et al. Medicine (Baltimore) 2011 ; 90 : 303-11. (レベル 4)

CQ 11 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合, 経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード B RPGN にシクロホスファミドを投与する場合, 経口と静注で腎機能予後および生命予後に差を認めない. 両治療法とも腎機能予後および生命予後を改善する.

● 要 約

わが国の ANCA 型 RPGN の診療指針においては、治療開始時の臨床重症度(グレード)、年齢、透析施行の有無により、4 群に分類して治療法が示されている。そのなかで、グレード I または II 群の患者において副腎皮質ステロイド薬単独治療で疾患活動性が持続する場合や、70 歳未満でグレード III または IV 群の患者では経口シクロホスファミド(CY) (25~100 mg/日)またはシクロホスファミド大量静注療法(IVCY) (250~750 mg/m²/日/月)を考慮する。RPGN に CY を投与する場合、経口と静注で再燃率や有害事象の頻度に差を認めるが、腎機能予後および生命予後には差を認めない。

● 解説

血管炎の初期治療として、1970 年代より副腎皮質ステロイド薬と CY の併用療法が標準的な初期治療として用いられてきた。多くの臨床研究にて CY の有効性が示されている一方で、CY の副作用による重篤な合併症も問題となっている。このため CY の投与方法、総投与量や投与期間に関する検討も行われてきた。経口 CY と IVCY の比較に関しては、これまで 4 つの RCT が報告されている^{1~4)}。

2009 年に EUVAS から、ANCA 関連血管炎患者 149 名を対象としたランダム化比較試験が報告されている¹⁾。本研究は、IVCY 群(15 mg/kg/2~3 週ごと)と経口 CY 群(2 mg/kg)に振り分け、寛解率、寛解導入に要する期間(主要評価項目)、腎機能の推移、有害事象、CY 総投与量について検討した。このうち寛解導入に要する期間、治療開始後 9 カ月目の寛解率および再発率は両群で差を認めなかった。また経過中の腎機能や血管炎活動性スコア(BVAS)、感染症の併発率も両群で差を認めなかった。白血球減少症の出現率は、IVCY 群で頻度が低かった〔HR 0.41(95%CI, 0.23-0.71)〕。CY 総投与量は、IVCY 群 8.2 g(IQR 5.95-10.55)、経口 CY 群 15.9 g(IQR 11-22.5)であり、IVCY 群で少なかった(p<0.001)。プレドニゾロン総投与量は両群で差を認めなかった。

さらに 2010 年には 4 つの RCT におけるメタ解析が報告されている⁵⁾。その結果、IVCY 群は、経口 CY 群と比して、腎機能および生命予後に差を認めなかった〔最終観察時の腎死 RR 1.90(95%CI, 0.92-

3.91 ; p=0.08)、最終観察時の個体死 RR 0.77(95%CI, 0.44-1.32 ; p=0.34)〕。一方、IVCY 群では、経口 CY 群に比して、白血球減少症の頻度が少なかったが〔RR 0.53(95%CI, 0.36-0.77 ; p=0.0009)〕、再燃率が高かった〔RR 1.79(95%CI, 1.11-2.87 ; p=0.02)〕。

以上の結果を総合すると、RPGN に CY を投与する場合、経口と静注で再燃率や有害事象の頻度に差を認めるが、腎機能予後および生命予後には差を認めないと考えられる。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード:GBM, ANCA, renal vasculitis, cyclophosphamide, intravenous cyclophosphamide, clinical trial, meta-analysis)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007 ; 46 : 1615-6.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-7.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 ; Suppl 2 : 233-42.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会。急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版。日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.

● 引用文献

- de Groot K, et al. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 670-80.(レベル 2)

2. Adu D, et al. QJM 1997 ; 90 : 401-9.(レベル 2)
3. Guillevin L, et al. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 2187-98.(レベル 2)
4. Haubitz M, et al. Arthritis Rheum 1998 ; 41 : 1835-44.(レベル 2)
5. Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.(レベル 1)

CQ 12 診断時透析が必要な RPGN に対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 診断時透析が必要な RPGN のうち、ANCA 陽性 RPGN およびループス腎炎では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させる。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN では免疫抑制療法を施行しても腎予後の改善は見込めない場合が多いが、肺出血合併例などでは生命予後が改善するため免疫抑制療法を推奨する。

要 約

ANCA 陽性 RPGN で高度な腎障害を伴う場合には、EULAR(the European League Against Rheumatism)ガイドラインにおいては副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド、血漿交換療法が推奨されている。診断時透析を要する RPGN であっても、特に腎生検において正常糸球体の割合が保たれている場合には腎予後を改善させる。しかしながら、免疫抑制療法は感染症を併発する危険性が高まるため、高齢者や全身状態が不良な患者では生命予後を悪化させる危険性もあり慎重に検討する必要がある。

ループス腎炎において、ACR(American College of Rheumatology)ガイドラインではⅢ/Ⅳ型の寛解導入療法は副腎皮質ステロイドパルス療法、経静脈的シクロホスファミドパルスもしくは MMF が標準療法となっている。透析を要するループス腎炎においても標準治療により 6 カ月後に 59.3%が透析より離脱し、死亡率は 11.1%であったという報告もある。免疫抑制療法により腎機能回復が望めるが、慢性病変の割合が多い場合には回復が難しくなるため、腎生検や腎エコーで評価を行うことが望ましい。

抗 GBM 抗体型 RPGN では、診断時透析が必要な場合には免疫抑制療法を行っても腎機能の回復が見込めないことが多い。肺出血合併例など全身症状を伴う場合には、生命予後を改善するため免疫抑制療法が推奨される。

背景・目的

診断時にすでに透析を要するような腎不全の進行した RPGN の場合、早期発見例に比べ腎機能が回復する確率は低下し、免疫抑制療法による感染のリスクが増すため、免疫抑制療法のメリット・デメリットを考え注意深く行う必要がある。一般に臨床経過が短く、腎機能の悪化スピードが早い症例や腎生検において慢性化病変の少ない症例では腎機能が可逆

性である可能性があるが、臨床経過が不明であったり尿毒症症状を伴い全身状態が不良のため腎生検が施行できない例では免疫抑制療法の反応性を予知し難い場合もある。

ここでは ANCA 陽性 RPGN、ループス腎炎による RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN における免疫抑制療法の是非について概説する。

解説

1. ANCA 陽性 RPGN

European Vasculitis Study Group (EUVAS) によるガイドラインでは Cre 5.66 mg/dL 以上の腎不全を伴う場合、重症型に分類され、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド、さらに血漿交換療法を行うことが推奨されている^{a)}。Jayne らは、このような高度腎障害を伴う症例に対して3カ月後に生存し透析を受けていない割合を調べたところ、副腎皮質ステロイド薬、経口シクロホスファミド療法(2.5 mg/kg/日)、ステロイドパルス療法を行った群では49%、副腎皮質ステロイド薬、経口シクロホスファミド療法(2.5 mg/kg/日)、血漿交換療法を行った群で69%であったと報告し、血漿交換療法の併用群のほうが腎機能の回復が良好であったと報告している(MEPEX 研究)¹⁾。また、Pepper らは診断時透析を要する高度腎障害を伴う ANCA 関連血管炎において、経静脈的シクロホスファミドパルス療法(年齢に応じて7.5~12.5 mg/kg)と、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換療法を施行し3カ月後に透析から離脱していた割合を調べたところ63.4%であった²⁾。1年後に生存し透析から離脱し得た症例は65%であり、この結果は経口シクロホスファミド治療よりも経静脈的シクロホスファミド治療のほうが1年後の生命予後、腎予後が良好である可能性を示すものであった。

高度な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎において、治療後に腎機能が回復するかどうかを予測する臨床的因子を調べた報告がある。これらは MEPEX 研究のサブ解析として行われたものであるが、1年後の腎機能を予測する因子として診断時のクレアチニン値、正常糸球体数、年齢、急性および慢性の尿細管間質病変をあげ、1年後の透析離脱については正常糸球体数をあげている^{3,4)}。

わが国における ANCA 陽性 RPGN における治療指針では、進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎分科会の調査により RPGN の死亡原因の約50%は感染死であったため、同一の病態であっても高齢者や透析患者では免疫抑制療法による副作用の危険性が高くなるため、治療内容を一段弱めるこ

とになっている。そのため、診断時に透析を要する場合には、シクロホスファミド治療は行わない治療法となっている^{b)}。

すなわち、ANCA 陽性 RPGN においては、診断時透析が必要な状態であっても特に正常糸球体が残っている場合には腎機能が回復する可能性があるため、免疫抑制療法が推奨されるが、感染症を併発する可能性が高まるため、高齢者や全身状態が不良な症例では慎重に検討する必要がある。

2. ループス腎炎による RPGN

ループス腎炎において RPGN をきたす場合の多くは、全糸球体の50%以上に病変が認められびまん性ループス腎炎と呼ばれる ISN/RPS 分類における IV 型である。2012 年アメリカリウマチ学会(ACR)から示された治療ガイドラインでは、Ⅲ/Ⅳ型の寛解導入療法はステロイド(GC パルス、GC 0.5~1.0 mg/kg/日)に加え、経静脈的シクロホスファミドパルス療法(低用量:500 mg/2 週、高用量:500~1,000 mg/m² BSA/月)もしくはミコフェノール酸モフェチル(MMF)(2~3 g/日)が標準治療となっている^{c)}。従来より経静脈的シクロホスファミドパルス療法が標準治療であったが、感染症や生殖機能障害の面からより安全性の高い免疫抑制薬が求められてきた。Kamanamool らによるメタ解析では、ステロイド併用療法における経静脈的シクロホスファミド治療との比較試験において、MMF 併用群では寛解導入率や感染症を含めた副作用において同等性が認められた⁵⁾。

Liang らは透析を要する急性腎障害をきたしたループス腎炎 198 例を後ろ向きに解析したところ、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド療法にて寛解導入療法を施行した結果、6カ月後に透析離脱した割合は59.3%、死亡率は11.1%であった⁶⁾。高用量の経静脈的シクロホスファミド療法は腎機能回復を高める可能性を指摘した。腎機能の回復と関連する因子を解析したところ、性別(男性)、腎不全の発症から治療までの期間が長いこと、エコー上腎サイズが萎縮していること、高 P 血症は、腎機能の回復不良因子であった。腎機能の回復を期待し、強力な免疫抑制薬を使用する場合には、慢性化病変の程度を評価することが重要であり、腎生検が可能な症例

であれば chronisity index を、腎生検が不能であれば腎エコーにて腎萎縮の有無をみておく必要がある。

ループス腎炎における透析療法について、EULAR/ERA-EDTA ガイドラインでは腹膜透析では感染症のリスクが増すこと(エビデンスレベル 2)、血液透析においては抗リン脂質抗体陽性例ではブラッドアクセスの血栓トラブルが増すことがいわれている(エビデンスレベル 3)。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

Hind らは、診断時透析が必要な RPGN 48 例について副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制療法と血漿交換療法を行い、腎および生命予後を調べた⁷⁾。その結果、抗 GBM 抗体型 RPGN では全例腎機能は回復しなかったのに対し、抗 GBM 抗体陰性 RPGN (WG, PN, 原発性腎炎) では 63% で透析から離脱していた。この結果から、抗 GBM 抗体型 RPGN の場合、より早期発見と早期治療開始が重要であると結論づけている。

Levy らは抗 GBM 抗体病の患者 71 例を後ろ向きに解析し、診断時の腎機能と腎予後を調べた。治療は全例に血漿交換療法、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミド療法を施行していた。治療開始時のクレアチニン 5.7 mg/dL 未満の群は 1 年生存率 100%、腎予後 95% であり、治療開始時のクレアチニン 5.7 mg/dL 以上であっても緊急透析を要しなかった群での 1 年後の生存率が 83%、腎生存率 82% であったのに対し、緊急透析を要した群での 1 年後の生存率は 65%、腎生存率は 8% と緊急透析を要する群での腎予後はきわめて不良であった⁸⁾。

このように診断時から透析を要するような場合には、免疫抑制薬を使用しても腎機能の回復は困難であり、肺出血合併例以外にはメリットは少ないという考え方もある。Flores らは乏尿や無尿があり診断時より透析を要した抗 GBM 抗体病に対し血漿交換療法を行わずに免疫抑制療法も軽度しか行わなかった 8 例の予後をみたところ、全例維持透析になったが抗 GBM 抗体は陰性化し肺合併症の出現もなかったと報告しており⁹⁾、保存的治療のみの選択を考慮してもよい。

わが国においては、1999 年抗 GBM 抗体検査が保険収載されてからのアンケート調査による予後調査

をみても血漿交換療法の施行率は増えているものの血清クレアチニン 6 mg/dL 以上の抗 GBM 抗体型 RPGN の予後は不良のままである。しかしこの調査のなかでは免疫抑制療法を行わないよりも行ったほうが腎予後はよい傾向にあり、発症からの期間が短く病理組織学的に線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して治療適応の是非を確認することが望ましい^{b)}。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: GBM, ANCA, SLE, lupus, renal vasculitis, dialysis, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment) で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
- b. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. *日腎会誌* 2011; 53: 509-55.
- c. Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- d. Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-82.

● 引用文献

1. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8. (レベル 2)
2. Pepper RJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 219-24. (レベル 4)
3. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-74. (レベル 2)
4. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2189-97. (レベル 2)
5. Kamanamool N, et al. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 227-35. (レベル 1)
6. Liang L, et al. *J Rheumatol* 2004; 31: 701-6. (レベル 4)
7. Hind C, et al. *Lancet* 1983; 1(8319): 263-5. (レベル 4)
8. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42. (レベル 4)
9. Flores JC, et al. *Lancet* 1986; 1(8471): 5-8. (レベル 5)

CQ 13 リツキシマブはRPGNの腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード B ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため、副作用などにより既存治療が行えないか既存治療が効果不十分の場合、あるいは再発を繰り返す ANCA 陽性 RPGN に対し、これを推奨する*。

推奨グレード C1 RPGN を呈するループス腎炎の寛解導入治療として、リツキシマブは、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ほかに治療法がない場合には考慮してよい（保険適用なし）。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するリツキシマブによる初期治療は、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはない。

*注：現在、リツキシマブは、顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA；旧名 Wegener 肉芽腫症)の難治例(既存治療で効果不十分か既存治療が禁忌、あるいは再発を繰り返す場合)に対してのみ保険適用あり。

要 約

ANCA 陽性 RPGN では、ANCA 関連血管炎の病態形成に自己抗体である ANCA 産生が関与していることより、B 細胞を標的とした治療が試みられ、最近の 2 つのランダム化比較試験の結果をもとに、欧米、続いてわが国においても、従来の治療に抵抗性、あるいは再発する MPA、GPA に対してリツキシマブが使用可能となった。海外のガイドラインでも、シクロホスファミドが使用できない場合には、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用が勧められている。しかしながら、欧米の報告は、わが国に多い腎臓限局型の ANCA 関連型 RPGN (特に MPO-ANCA 型) の割合や有効性の比較については記載しておらず、また、感染症のリスク、長期の安全性、特に悪性腫瘍、白質脳症の発症リスクについては明らかでないため、これらを考慮しつつ慎重に判断する必要がある。リツキシマブ療法開始前には十分なスクリーニングを行い、適切な感染予防策を講じるとともに、リツキシマブ療法中および療法後において感染症を含む有害事象の発現に十分注意する。

免疫複合体型 RPGN (SLE) において、自己抗体産生と免疫複合体型形成を抑制する目的で B 細胞をターゲットとした治療が試みられているが、これまでの RCT では標準治療に対する優位性は証明されていない。したがって、リツキシマブの使用は、既存治療が無効(抵抗例、再発例)あるいは副作用などのために使用できない場合においてのみ、慎重に考慮されるべきである(わが国では保険非適用)。

抗 GBM 抗体型 RPGN または Goodpasture 症候群において、強力に抗体の産生を抑制するリツキシマブが試みられ、有効との報告が蓄積してきている。しかし、これらの症例では、同時に血漿交換、ステロイド、シクロホスファミドなどが併用されているため、リツキシマブの効果かどうかは明らかでなく、現在のところ推奨するに足る十分なエビデンスはない。

背景・目的

RPGN に対する初期治療、あるいは維持療法としての、リツキシマブの適応と推奨度を、それぞれ ANCA 陽性、免疫複合体型 (SLE)、抗 GBM 抗体型の RPGN について提示する。

解説

1. ANCA 陽性 RPGN

▶ A. 初期治療

ANCA 関連血管炎の病態形成に自己抗体である ANCA 産生が関与していると考えられることより、B 細胞を標的とした治療が試みられ^{1,2)}、2010 年に発表された 2 つのランダム化比較試験^{3,4)}の結果を基に欧米、続いてわが国においても、既存治療の効果が不十分、あるいは再発する MPA、GPA に対してリツキシマブが使用可能となった。

ヨーロッパを中心とした 8 施設が参加した RITUXVAS 試験³⁾では、腎炎を合併した活動性の高い ANCA 関連血管炎患者のうちステロイドパルス療法ないし血漿交換療法に反応不良の 44 例を対象に、リツキシマブ群 33 例 (375 mg/m²、連続 4 週) 群 (IVCY 2 回投与を併用) と、従来の IVCY 投与群 11 例 (6 カ月後よりアザチオプリンで維持) の間でオープンラベルの RCT を行っている。腎機能 (eGFR) はリツキシマブ群が平均 20 mL/分/1.73 m²、コントロール群が平均 12 mL/分/1.73 m²であり、透析患者もそれぞれ 8 例 (24%)、1 例 (9%) 含まれていた。リツキシマブの投与方法はいわゆる“リンパ腫用量”が用いられているが、これは、“関節リウマチ用量” (1 g を隔週で 2 回) と ANCA 関連血管炎に対する効果が同等であったとの経験に基づいている⁵⁾。結果は、12 カ月後の完全寛解率 (76% vs. 82%) は同等で、副作用発現率も、感染症全体としてはリツキシマブ群でやや多い傾向はあるものの (36% vs. 27%)、重篤な感染症の発現率も含めて両群の間に差を認めなかった。腎機能については、最終的に eGFR はリツキシマブ群で 20→39 mL/分/1.73 m²、コントロール群で 12→39 mL/分/1.73 m²と改善を認めたが、改善の度合いには有意差はなかった。その後の追跡調査

では、24 カ月後の末期腎不全患者の割合はリツキシマブ群 6%、コントロール群は 1 例もない (0%) との結果であった。また、本試験の患者を対象に、腎組織とリツキシマブ治療後の腎予後の関連が検討され、腎組織における間質の CD3+ 陽性 T 細胞浸潤の程度が 12 カ月後の、尿細管萎縮の程度が 12 カ月および 24 カ月の腎予後のそれぞれ予測因子であったと報告されている⁶⁾。

一方、北米の 9 施設で行われた RAVE 試験は、比較的軽症の新規または再発 ANCA 関連血管炎患者 197 例 (Cr 4.0 mg/dL 以上の腎不全や肺出血の重症例は除く) を対象とした二重盲検 RCT である⁴⁾。結果は、リツキシマブ群 (99 例) とコントロール群 98 例 (経口シクロホスファミド 2 mg/kg 体重/日、寛解後は 3~6 カ月でアザチオプリンに切り替え) の間で、6 カ月の観察終了時点における寛解率 (64% vs. 53%)、副作用発現率に差を認めなかった (感染症全体としては 62% vs. 47% でリツキシマブ群でやや多い傾向あり)。再発例に限れば、6 カ月における寛解導入率はリツキシマブ群で有意に勝っていたという。その後の追跡調査では、1 コースのリツキシマブ治療後 12 カ月、18 カ月の時点でも、再発率や寛解維持率に差はなく、eGFR の改善度も同程度であった⁷⁾。また、65 歳以上の高齢者に限っても、両群間で有効性や副作用の頻度において差を認めていない。さらに、RAVE 試験後に再燃した患者にリツキシマブ再投与を行ったところ、16 例中 15 例で寛解となったことが Miloslavsky らにより示されている^{a)}。

わが国においては 9 例の症例報告、さらに多施設共同研究 (RiCRAV 試験) において 7 例の成績が示されている^{b,c)}。症例報告の 9 例中 7 例で有効性を認めたが、2 例は肺出血、消化管出血で死亡した。RiCRAV 試験に登録された 7 例中 5 例で短期的な軽快を認めたが、うち 2 名はその後日和見感染のため死亡している。

リツキシマブの投与方法は 375 mg/m² を 4 週連続で投与するのが基本であり、日本でも同様の投与方法が原則である。シクロホスファミドを同時に用いるほうがよいかどうかについてはエビデンスがない。副腎皮質ステロイド薬の投与方法としては、多

くの報告でステロイドパルス療法(RITUXVASは1~3回, RAVEは1回)の後療法としてプレドニゾンが用いられている。RITUXVAS, RAVE試験ではプレドニゾンを体重1 kg当たり1 mg/日を用い, 前者では3~6カ月で5 mg/日まで減量, 後者では6カ月後までに中止としている。しかし, リツキシマブ併用時の副腎皮質ステロイド薬の初期投与量, 減量スピード, 投与期間などについて定まったものはない。

リツキシマブの利点としては, 腎機能により用量を調節する必要がないことがあげられる。また, リツキシマブを使いながら妊娠, 出産に成功したとの報告も多く^{a)}, 現時点では, 免疫抑制薬で問題になる不妊や催奇形性の恐れは少ないと考えられる。しかし, 妊婦への投与に関する安全性は十分に確立していないため, 原則的には投与は勧められない。ほかに治療手段がない場合に限り, 治療上の有益性が危険性を上回るかどうかを慎重に判断する。

以上のように, 欧米の報告は, ANCA 関連血管炎の寛解導入においては, リツキシマブが, 副腎皮質ステロイドとの併用においてシクロホスファミドと同等, または再発患者においてはより有効な治療法であることを強く示唆しており, わが国の成績もこれを支持する。RITUXVASに含まれる患者の多くは RPGN の経過をたどっていると推測され, 全身症状とともに腎機能の改善がみられることから, 特に全身症状を示す MPA, GPA 症例の場合には, 従来治療が効果不十分で, シクロホスファミドの禁忌例, または再発症例においてリツキシマブを考慮してよいと考えられる。海外のガイドラインでも, シクロホスファミドが使用できない場合に ANCA 関連血管炎, および ANCA 陽性または陰性 pauci-immune 型巣状分節性壊死性糸球体腎炎を呈する RPGN に対し, リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用が奨められている^{d~f)}。

しかしながら, RITUXVAS, RAVE 試験のいずれも, RPGN の症例がどの程度含まれているかは示されておらず, また, 全身症状を伴わない, いわゆる腎臓限局型の ANCA 陽性 RPGN に対する有効性については明らかではない。また, ANCA のサブタイプ(MPO-ANCA か PR3-ANCA か)による反応性

の差も明らかではない。わが国では MPO-ANCA 型が多く, 全身症状を伴わない腎臓限局型の頻度も高いため, このようなサブグループにおいては欧米の成績がそのまま適用されない可能性もあり, 今後日本独自のエビデンスを集積する必要がある。

リツキシマブの副作用には, 点滴に伴う投与時反応ないしアレルギー反応, 中長期的には IgG の減少, 好中球減少やこれらを背景にしたさまざまな感染症(結核, B 型肝炎の発症, 日和見感染など), 肝障害のほか, 悪性腫瘍や進行性多巣性白質脳症の発症頻度増加が疑われている。感染のリスクはシクロホスファミドよりは低いとの報告もあるが^{g)}, 上述の RiCRAV 試験では感染症の合併が高頻度(7 例中 3 例)にみられた^{b,c)}。一般に腎障害を有する患者ではリスクが増加することが知られている。実際, わが国の進行性腎障害に関する調査研究班で実施された「急速進行性糸球体腎炎の全国疫学調査」においても, AAV 関連を含めたすべての RPGN 症例において, 死亡につながる重篤な有害事象のうち感染症が 38.2~55.9% に認められたと報告されているため, 格別な注意と結核, ニューモシスチス肺炎, 肝炎ウイルスなどに対する感染対策が必要となる。HBV 再活性化(*de novo* B 型肝炎)のリスクもあるため, 肝炎予防のガイドラインを参考に投与前のスクリーニングと必要に応じた核酸アナログの投与などの予防措置をとる。RiCRAV 試験の 2 例で悪性腫瘍を発症している点にも注意が必要で, 長期の副作用についてさらにエビデンスを蓄積する必要がある。

このように, 感染症のリスク, さらに, 長期の安全性, 特に悪性腫瘍, 進行性多巣性白質脳症の発症リスクについてはいまだ不明な部分が多い。したがって, 感染症や悪性腫瘍が存在するか, その存在を否定できない場合は, 治療による有益性と危険性を十分勘案したうえで慎重に判断する。リツキシマブ療法開始前には結核や B 型肝炎をはじめとする感染症の十分なスクリーニングを行い, 適切な予防策を講じるとともに, リツキシマブ療法中および療法後において感染症を含む有害事象の発現に十分注意し, 早期診断・治療のためのモニタリングを行うべきである。

▶ B. リツキシマブ投与後の維持療法(再発時を含む)

リツキシマブにより血管炎が寛解導入された後も、再発がしばしばみられる。再発例では6~9カ月以後B細胞の再上昇に伴ってみられることが多く、最適な維持療法に関する検討が進められている。前述のRAVE試験では、リツキシマブにより寛解導入に至った場合は以後無投薬のままでも、12カ月および18カ月の時点における寛解率や再発率は標準治療と同等であったと報告されている⁷⁾。一方、Mansfieldらは、リツキシマブ(関節リウマチ用量)と6回の低用量IVCY、その後はアザチオプリンによる維持療法に切り替えるという方法により長期間の寛解維持が得られ、1年以上経過を観察し得た23例中リツキシマブ再投与を必要とする再発は3例のみ(17カ月後と3年後2例)であったという⁹⁾。

リツキシマブをANCA関連血管炎の寛解維持療法として用いることも検討されている。この場合、再燃時、B細胞増加時、定期投与(4~12カ月ごと)などの方法が考えられる。Cartin-Cebaらは54例のGPA患者のリツキシマブ療法後、再発はB細胞増加時あるいはANCA値上昇時にみられることを示しており¹⁰⁾、いずれもリツキシマブの再投与で寛解を得ている。一方、寛解導入後リツキシマブの定期的再投与も試みられており、これにより、寛解の長期維持、再発率の減少、および副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬使用の減少効果を認めている^{11,a)}。しかし、いずれも観察研究であり、有効性や具体的な投与法(リツキシマブの投与量・投与間隔、他剤併用の有無、など)、長期の安全性は明らかになっていない。最近、ANCA関連血管炎を対象としたMAIN-RITSAN試験の予備結果がTerrierrらにより発表された^{a)}。寛解導入療法後の維持療法としてリツキシマブの6カ月ごとの定期投与とアザチオプリン経口投与を比較すると、リツキシマブ群のほうが再燃率が低く、生存率も勝っていたという。そのほか、ANCA関連血管炎の維持療法として、リツキシマブ定期投与群とアザチオプリン群を比較するRCT(RITAZAREM試験)も進行中であり、結果が待たれるところである。リツキシマブ再投与のバイオマーカー(B細胞数以外)についての検討も進められ

ているが、確立したものはない。

2. 免疫複合体型 RPGN (SLE)

全身性エリテマトーデスないしループス腎炎では、病態の中心となる自己抗体産生や免疫複合体型形成にB細胞異常が関与していると考えられ、B細胞をターゲットとした治療(リツキシマブ、ベリムマブ、オクレリズマブ)が試みられている^{g)}。ループス腎炎のうちRPGNを示すのは、糸球体の急性増殖性変化の強いISN/RPS分類のIV型(びまん性増殖型)およびⅢ型(巣状増殖型)の一部であり、これにV型が合併することもある。多くでは、半月体形成や壊死性病変がみられる。これらRPGNを示す増殖型のループス腎炎に関しては、ステロイドパルス療法を含む副腎皮質ステロイド薬の大量投与と免疫抑制薬〔シクロホスファミド、欧米ではミコフェノール酸モフェチル(MMF)も〕の併用療法が標準的治療となっているが^{h~j)}、治療効果が不十分であることも多く、再発例や副作用などのために薬剤が投与できないことも多い。このような症例の一部にリツキシマブが投与され、有効性を示す報告が蓄積している^{12,g)}。寛解率は報告により差があるが、部分寛解、完全寛解を含めると50%以上の症例で腎炎の改善を認めている。従来の治療で効果不十分な症例でも有効性が期待され、例えば、治療抵抗性のループス腎炎において、リツキシマブを投与した25例中22例(88%)で部分寛解または完全寛解が得られている¹³⁾。IV型ループス腎炎の症例中に限っても有効率は50%以上あり、前述のDiaz-Lagaresらの報告では、IV型ループス腎炎の22%で完全寛解、41%で部分寛解を認めている¹²⁾。寛解は12~24カ月にみられることが多いという。ただし、Ⅲ型に比べるとIV型の治療成績は劣るとされ、RPGNを示す重症例では無効であったとの報告もある¹⁴⁾。

RCTとしては、初発のループス腎炎144例に対しMMF単独群とMMF/リツキシマブ(1gを2回投与)併用群で効果を比較したLUNAR試験がある¹⁵⁾。結果は、抗DNA抗体などの血清学的指標の改善はみられるものの、主要評価項目である腎炎の完全寛解率に関し両者に差はみられず、標準治療に対する優位性は証明されなかった。このため、海外のガイドラインでは、リツキシマブは、標準治療の効果不

十分あるいは副作用のため使用できない場合の最後の選択肢として位置づけられている^{h-j)}。

リツキシマブ使用のそのほかの利点としては、副腎皮質ステロイド薬の節約効果があげられる¹⁶⁾。最近、Lightstone らのグループは初期治療としてリツキシマブとメチルプレドニゾロンを隔週で2回投与し後療法としてMMFのみを用いたLituxilupスタディの結果を発表しており、全体として90%の症例、クラスIVのループス腎炎に限っても50%以上の症例で寛解率を示した¹⁷⁾。副腎皮質ステロイドを後療法として使用しないプロトコルは興味深い、その有用性については標準治療との比較試験によって慎重に検証する必要がある。免疫抑制薬の併用効果については、ループス腎炎19例において、リツキシマブ単独群とリツキシマブ/IVCY 併用群を比較し、効果は変わらなかったとの報告があるが¹⁸⁾、いまだ一定の見解はない。リツキシマブの使用時には感染症などの有害事象にも注意を払う(前項参照)。米国ではSLEに対するリツキシマブ使用の2例において進行性多巣性白質脳症の発症が報告されている。

以上のように、ループス腎炎によるRPGNに対するリツキシマブの使用は、既存治療の効果が不十分か副作用などのために使用できない場合に限り、検討してもよいかもしれない(ただし、わが国では保険非適用である)。リツキシマブ投与後の長期経過、およびリツキシマブの維持療法についても検討されているが、いまだ評価は定まっていない。前述のように、腎炎の重症度による有効性の違いについても今後検討する必要がある。リツキシマブの用量については、隔週で0.5 gまたは1 gを2回、あるいは375 mg/m²を毎週4回(リンパ腫用量)が用いられ、通常はステロイドパルス療法を含む中等量以上の副腎皮質ステロイドと併用される。

3. 抗GBM抗体型RPGN

抗GBM抗体型RPGNの予後はRPGNのなかでも悪く、1963年のBenoitらの報告では(Am J Med 1986)、無治療の場合の腎予後は2%、生命予後は4%と著しく不良であった。抗GBM抗体型腎炎では抗GBM抗体による糸球体基底膜の破壊が原因であるため、抗GBM抗体の除去および産生抑制が治療

の目標となる。現在、ステロイドを含む強力な免疫抑制薬と血漿交換の併用療法が行われ、腎予後、生命予後とも改善がみられるが、今なお不良であることに変わりなく、特に肺出血を伴う場合の生命予後はきわめて不良である。

このような背景の下、強力に抗体の産生を抑制するリツキシマブが新たな治療として注目され、抗GBM抗体型腎炎およびGoodpasture症候群への使用例が症例報告やケースシリーズを中心に蓄積してきている¹⁹⁾。これまで報告された6例すべてで抗GBM抗体の陰性化が認められ、3例の透析患者中2例で透析からの離脱、また、2例で肺出血の改善がみられている。しかし、いずれも同時に血漿交換、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミドなどが併用されており、リツキシマブの効果かどうかは断定できない。今後、肺出血や重度の腎不全を伴う場合、ほかに治療法がない場合にリツキシマブが有力な選択肢になる可能性はあるが、そのためには比較試験によって効果を検証する必要がある。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, antineutrophil cytoplasmic, RPGN, lupus nephritis, anti-GBM, microscopic polyangiitis, Wegener および rituximab)で、2000~2013年4月の期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- La Presse Medicale & Quarterly Medial Review 42:4:768-78, 2013(abstracts, 16th International Vasculitis & ANCA Workshop).
- 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. p83, 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- 尾崎承一. RiCRAV 報告. 厚生労働省 AAV のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究. 第21年度総括・分担研究報告書. 2010: 99-102.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-7.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney Int 2012(Suppl 2): 233-42.
- Guerrey MJ, et al. Recommendations for the use of rituximab

- in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51 : 634-43.
- g. Gregersen JW, et al. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 505-14.
- h. Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 797-808.
- i. Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(suppl 2) : 221-32.
- j. Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-82.

● 引用文献

- Specks U, et al. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2836-40. (レベル 5)
- Keogh KA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 180-7. (レベル 4)
- Jones RB, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211-20. (レベル 2)
- Stone JH, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-32. (レベル 2)
- Jones RB, et al. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2156-68. (レベル 4)
- Berden AE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 313-21. (レベル 4)
- Specks U, et al. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 417-27. (レベル 2)
- Gregersen JW, et al. *Scand J Rheumatol* 2013 ; 42 : 207-10. (レベル 4)
- Mansfield N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 3280-6. (レベル 4)
- Cartin-Ceba R, et al. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3770-8. (レベル 4)
- Rhee EP, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1394-400. (レベル 4)
- Diaz-Lagares C, et al. *Autoimmun Rev* 2012 ; 11 : 357-64. (レベル 4)
- Jónsdóttir T, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2013 ; 52 : 847-55. (レベル 4)
- Melander C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 579-87. (レベル 4)
- Rovin BH, et al. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1215-26. (レベル 2)
- Pepper R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3717-23. (レベル 4)
- Condon MB, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1280-6. (レベル 4)
- Li EK, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 892-8. (レベル 2)
- Syeda UA, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2013 ; 42 : 567-72. (レベル 5)

CQ 14 血漿交換療法は RPGN の腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 重篤な腎障害や肺出血などを合併した ANCA 型 RPGN では、腎機能予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

推奨グレード C1 標準治療で治療効果が不十分であった免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を含むアフエリシス療法の併用を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

● 要 約

抗 GBM 抗体型 RPGN では、免疫抑制療法に加え、血漿交換療法の併用を推奨する。ANCA 型 RPGN や免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では、症例に応じて血漿交換療法の併用を考慮する。なお、RPGN を呈する全身性エリテマトーデスは血漿交換療法の保険適用疾患であるが、ANCA 陽性 RPGN や抗 GBM 抗体型 RPGN は保険適用疾患となっていない。

解説

1. ANCA 型 RPGN

血漿交換療法は ANCA の発症早期の積極的除去による治療効果が期待できる治療法である。2007 年に Jayne らは、ANCA 関連血管炎の寛解導入療法として血漿交換療法(PE)とメチルプレドニゾロンパルス(MP)療法のランダム化比較試験を報告した¹⁾。血清 Cr $\geq$ 5.8 mg/dL の ANCA 関連血管炎患者を対象とし、7 回の PE を施行する群(PE 群 70 例)と MP 療法を施行する群(MP 群 67 例)に無作為に割り付けて腎生存率を検討した。治療開始後 3 カ月目の腎生存率は、PE 群 69%であり、MP 群 49%に比して良好であった($p=0.02$)。また治療開始後 12 カ月目の腎生存率も、PE 群で 59%であり、MP 群の 43%に比して高値であった($p=0.008$)。PE 群における 12 カ月時点での末期腎不全のハザード比(HR)は 0.47 (95%CI, 0.24–0.93; $p=0.03$)であった。一方、個体生存率は両群で差を認めなかった。本試験では、PE は MP 療法と比較して、腎不全を合併した ANCA 関連血管炎における腎機能予後を改善する可能性が示された。

さらに 2011 年に Szpirt らは、GPA/WG における血漿交換療法の効果について報告した²⁾。本試験では、治療開始時の血清 Cr >2.85 mg/dL の症例において血漿交換療法により腎生存率が改善することが示されている。

過去 6 試験のシステマティックレビューや 9 試験のメタ解析においても、血漿交換療法は治療開始後の末期腎不全への進展リスクを減少させることが報告されている^{3,4)}。以上のエビデンスを基に BSR/BHPR ガイドラインでは、重篤な腎障害(血清 Cr $\geq$ 5.8 mg/dL)を認める場合は副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド(CY)に加え、血漿交換療法(2 週間以内に 4 L を 7 回)を併用することが示されている。さらに、それ以外の肺出血などの重篤な合併症を呈した場合も血漿交換療法の併用が推奨されている。現在わが国も参加して、eGFR 50 mL/分未満および/または肺出血を伴う重篤な GPA または MPA 症例を対象として、最高 7 回までの血漿交換療法の施行を治療選択肢とし、末期腎不全および

死亡率をアウトカムとした大規模国際的 RCT が進行中である(PEXIVAS 研究)。

一方、わが国における ANCA 型 RPGN の分析疫学研究では、腎機能高度低下例での検討でも血漿交換療法の追加による腎予後、生命予後の改善は認められていない⁵⁾。このため、現在のところ、わが国における ANCA 型 RPGN の寛解導入療法において血漿交換療法の併用は、最重症例や治療抵抗例、何らかの理由により副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与不能な症例に限られると考えられる。欧米とわが国では血漿分離法が異なっていることもあり、今後のさらなる検討が必要である。

2. 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎)

1970 年代から重症の全身性エリテマトーデス(SLE)やループス腎炎に対して血漿交換療法が試みられてきた。1983 年に Wei らは、全身性エリテマトーデスの症例を対象として副腎皮質ステロイド薬〔プレドニゾロン(PSL) ≤ 1 mg/体重 kg〕投与下に血漿交換療法を施行した 10 例と対照 10 例で前向き試験を行っている⁶⁾。血漿交換療法群では早期に免疫グロブリンならびに免疫複合体の低下を認めたが、4 週間後には基礎値に戻っており、有効性は両群で差を認めなかった。

さらに 1992 年に Lewis らは、WHO 分類のⅢ型、Ⅳ型、増殖性病変を伴うⅤ型を呈するループス腎炎 86 例を対象に多施設共同ランダム化比較試験を実施している⁷⁾。このうち 40 例に対して副腎皮質ステロイド薬(PSL 60–80 mg/body) + CY(2 mg/体重 kg)の標準治療に加えて血漿交換療法を併用した。血漿交換療法の併用群では、標準治療群に比して治療開始 4 週目に血清抗 ds-DNA 抗体価、クリオグロブリンおよび蛋白尿の減少を認めたが、4 週目以降は両群で差を認めなかった。さらに平均 136 週の観察期間において生存率ならびに腎機能も両群間で差を認めなかった。

この Lewis らの報告以降は、標準治療で治療効果が不十分であった症例や免疫抑制薬が増量できない SLE やループス腎炎の症例に対して血漿交換療法を含むアフエレシス療法が試みられている。Euler らはループス腎炎合併例を含む重症 SLE に対して高用量 PSL と IVCY に血漿交換療法を組み合わせた治

療(シンクロナイズ法)を行ったところ全例で有効であり、さらに14例中8例は薬物療法を離脱したことを報告している⁸⁾。さらに血漿交換療法だけではなく二重膜濾過血漿交換療法(DFPP)や代替血漿を必要としない免疫吸着療法(IAPP)の有効性も報告されている。Yamajiらは、WHO分類のⅢ型、Ⅳ型およびⅤ型を呈するループス腎炎に対してIVCYにDFPPやIAPPを組み合わせたシンクロナイズ法の有効性を報告している⁹⁾。またLooらは重症ループス腎炎に対するDFPPとIAPPの比較において、両治療の有効性に差を認めなかったことを報告している¹⁰⁾。

以上の報告から、標準的治療を行っても難治性(腎機能障害の進行、高度蛋白尿の持続)である場合や免疫抑制薬が増量できない症例には、補助療法としてのアフエレシス療法も念頭に置く必要があると考えられる。

なお、わが国のSLEに対する血漿交換療法の保険適用の条件は、次の①～③のいずれにも該当する患者とされている。

- ①都道府県知事によって特定疾患医療受給者と認められた者
- ②血清補体価(CH50)の値が20単位以下、補体蛋白(C3)の値が40 mg/dL以下および抗DNA抗体の値が著しく高く、ステロイド療法が無効または臨床的に不適当な者
- ③RPGNまたは中枢神経ループスと診断された者

3. 抗GBM抗体型RPGN

抗GBM抗体型RPGNあるいはGoodpasture症候群における治療は、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)と血漿交換療法との併用療法を原則とする。221例の後ろ向き観察研究では、血漿交換療法の併用により、腎機能予後(腎不全に対するHR 0.60, $p=0.032$)および生命予後(死亡に対するHR 0.31, $p=0.001$)の改善に有効であることが示されている¹¹⁾。一方で、血清Cr値が6 mg/dL以上の症例においては、免疫抑制療法と血漿交換療法の併用療法による腎機能改善症例の割合は、血清Crがそれ以下の症例と比較して、無効例が多いことも知られている。したがって、臨床的に高度の腎機能障害を有する例や乏尿ないし無尿の症例の腎予後は

不良であり、腎機能の改善は認められないことが多いため、危険を伴う積極的な治療は控えることが望ましい¹²⁾。しかし、このような症例のなかでも発症からの期間が短く病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して治療適応の是非を確認することが望ましい。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:GBM, ANCA, renal vasculitis, RPGN, SLE, lupus nephritis, plasma exchange, apheresis)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1615-6.
- b. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-7.
- c. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012; Suppl 2: 233-42.
- d. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.

● 引用文献

1. Jayne DR, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180-8.(レベル2)
2. Szpirt WM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 206-13.(レベル2)
3. Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010; 11: 12.(レベル1)
4. Walsh M, et al. Am J Kidney Dis 2011; 57: 566-74.(レベル1)
5. Yamagata K, et al. J Clin Apher 2005; 20: 244-51.(レベル4)
6. Wei N, et al. Lancet 1983; 1(8314-5): 17-22.(レベル2)
7. Lewis EJ, et al. N Engl J Med 1992; 326: 1373-9.(レベル2)
8. Euler HH, et al. Arthritis Rheum 1994; 37: 1784-94.(レベル5)
9. Yamaji K, et al. Ther Apher Dial 2008; 12: 298-305.(レベル5)
10. Loo CY, et al. Transfus Apher Sci 2010; 43: 335-40.(レベル2)
11. Cui Z, et al. Medicine (Baltimore) 2011; 90: 303-11.(レベル4)
12. Flores JC, et al. Lancet 1986; 1(8471): 5-8.(レベル5)

CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

ステートメント：抗凝固療法や抗血小板療法は、出血病変のない場合に RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性がある。

推奨グレード C1 出血病変がない場合に、RPGN の治療として抗凝固療法や抗血小板療法を考慮する。

推奨グレード D 出血病変が疑われる場合は、RPGN の治療としての抗凝固療法や抗血小板療法は推奨しない。

要 約

現時点では、RPGN の腎予後および生命予後の改善を主目的とした抗凝固療法や抗血小板療法に関するエビデンスは確立していない。しかし RPGN をきたす代表的疾患である ANCA 関連血管炎においては、ヘパリンやワルファリンなどの抗凝固薬やアスピリンやエイコサペンタエン酸などの抗血小板薬が奏効したという症例報告が散見され、実臨床の間でも血栓性の心血管病変を予防する目的で併用されていることも多い。一方で肺出血や消化管出血といった重篤な合併症も起こりうるため、急性期には明らかな活動性出血がないことを条件とし、出血に十分注意しながら抗凝固療法や抗血小板療法を併用するのが妥当である。

背景・目的

RPGN をきたす代表的疾患である ANCA 関連血管炎では、疾患活動性に応じて重篤な血栓塞栓症をきたすことが知られているが、一方で肺出血や消化管出血といった重篤な出血性合併症も起こり得る。本項では、RPGN の治療における抗凝固療法や抗血小板療法の有効性について概説する。

解説

1. RPGN の初期治療として

RPGN に対する抗凝固療法や抗血小板療法についての報告は少なく、また RPGN の原因は多岐にわたるため、RPGN 全体として抗凝固療法や抗血小板療法の適応を論じることは難しい。しかし、糸球体毛細血管内のフィブリン血栓が腎炎のメカニズムに深く関与していることは、動物モデルを用いた研究によって古くから知られており、ヘパリンの抗凝固作用が腎炎の進展阻止に有用であることが報告されて

きた^{1~4)}。

ヒトでは、1968 年に Kincaid-Smith らが、RPGN を呈した半月体形成性腎炎に対する初期治療として免疫抑制療法にヘパリンやジピリダモールを併用し、腎機能改善が得られたことを初めて報告した⁵⁾。その後、免疫抑制薬とヘパリンの併用によって腎機能改善が得られたとする一方で、重篤な出血性合併症も報告された^{6,7)}。これを受け Fye らは、半月体形成性腎炎を呈した RPGN に対して、副腎皮質ステロイド薬と低用量ヘパリン(8,000 単位/日)を用いて初期治療を行い、ワルファリンとジピリダモールで維持療法を行った症例を報告している⁸⁾。また、感染後糸球体腎炎による RPGN をきたした小児の検討では、免疫抑制薬に加えて、ヘパリンやワルファリンを用いた抗凝固療法あるいはジピリダモールによる抗血小板療法を併用した群において腎予後および生命予後が良い傾向がみられた⁹⁾。最近 Hirahashi らは、RPGN を呈した ANCA 関連血管炎のうち重症心血管合併症のためステロイドの使用が躊躇された症例に対してアスピリンとエイコサペンタエン酸の

表 1 RPGNに対する抗凝固療法や抗血小板療法についての報告

報告者(報告年)	要旨
Kincaid-Smith (1968) ⁵⁾	RPGNを呈した6例(半月体形成性腎炎3例)に対して、ステロイド薬を含む免疫抑制療法に高用量ヘパリンを併用したところ、ヘパリン投与と並行して腎機能や尿量が回復した。
Arieff (1972) ⁶⁾	RPGNを呈した半月体形成性腎炎6例に対して、ステロイド薬を含む免疫抑制療法に高用量ヘパリンを併用したところ、5例においてヘパリン投与と並行して腎機能や尿量が回復した。しかし、全例で出血性合併症がみられ、そのうち1例が死亡した。
Brown (1974) ⁷⁾	RPGNを呈した半月体形成性腎炎16例に対して、免疫抑制薬にヘパリン、ワルファリン、ジピリダモールを種々の組合せで併用したが、治療開始時に乏尿を呈している患者は予後不良であった。ヘパリン併用群で2例に非致死性的消化管出血がみられた。
Fye(1976) ⁸⁾	RPGNを呈した半月体形成性腎炎2例に対して、急性期はステロイド治療に低用量ヘパリンを併用し、慢性期はワルファリン・ジピリダモール併用のみとして、初回寛解導入に成功した。
Cunningham (1980) ⁹⁾	RPGNを呈した小児13例に対して、免疫抑制薬にヘパリン、ワルファリン、ジピリダモールを種々の組合せで併用した患者群では、腎予後や生命予後が良好であった。
Hirahashi (2012) ¹⁰⁾	RPGNを呈したMPO-ANCA関連血管炎1例に対して、エイコサペンタエン酸1,800 mg/日とアスピリン100 mg/日を併用し、初回寛解導入に成功した。

併用で寛解導入に成功した症例を報告している¹⁰⁾。

しかしこれらの研究は、いずれも症例数が少なく、大部分が免疫抑制薬を併用しているため抗凝固療法や抗血小板療法の有効性を評価するのは難しい。また抗凝固療法あるいは抗血小板療法を行った症例では肺出血や消化管出血など重篤な血管炎合併症を呈していない軽症例を対象としている可能性なども否定できない。RPGNに対する抗凝固療法や抗血小板療法について、年代が古い論文が大部分であるが、これまで報告されたものを表1にまとめた。

2. RPGNの維持療法として

慢性糸球体腎炎において抗凝固療法や抗血小板療法は一定の効果があることが報告されている。特にIgA腎症を対象とした最近のメタ解析^{11,12)}では、抗血小板療法による蛋白尿減少や^{11,12)}腎機能保持¹¹⁾の効果が認められた。このため抗凝固療法や抗血小板療法がRPGNの維持療法のよい適応になる可能性がある。

3. まとめと今後の課題

現時点ではRPGNの腎予後および生命予後の改善を主目的とした抗凝固療法や抗血小板療法に関するエビデンスは確立していない。特にANCA関連血管炎においては、抗凝固療法や抗血小板療法に関する前向き研究はない。ANCA関連血管炎では、疾患活動性に応じて重篤な血栓塞栓症をきたすことが知られているが、一方で肺出血や消化管出血といった重篤な合併症も起こり得る。したがって、急性期には明らかな活動性出血がないことを条件とし、出血に十分注意しながら抗凝固療法や抗血小板療法を併用するのが妥当である。このように疾患活動性に対する効果を証明するのは容易ではないが、RPGNを呈したANCA関連血管炎の寛解導入治療期のステロイドパルス療法における血栓形成の予防や、寛解維持期の虚血性心疾患および脳梗塞の予防を目的として、ヘパリンなどの抗凝固療法や低用量アスピリンによる抗血小板療法は一般的に行われているのも事実である。今後、RPGNに対する抗凝固療法や抗血小板療法の有用性について検証が必要である。

最近の研究で、好中球が細菌を死滅させるために放出するneutrophil extracellular traps (NETs)が、ANCA関連血管炎¹³⁾や全身性エリテマトーデス¹⁴⁾をはじめとする自己免疫疾患の病態にも関与していることが明らかにされた。NETsは強力な蛋白分解酵素を含み血管内皮障害を惹起するだけでなく、血小板や凝固因子と相互作用して血栓形成を促進する作用もあり注目されている^{15,16)}。現在、ANCA関連血管炎に代表されるRPGNの治療は副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬が主流であるが、これらの知見から、今後抗凝固療法や抗血小板療法が見直される可能性がある。

● 引用文献

1. BP Silfverskiöld. Scand Arch Physiol 1940 ; 175-82.
2. Kleinerman J. Lab Invest 1954 ; 3 : 495-508.
3. Vassalli P, et al. Am J Pathol 1964 ; 45 : 653-77.
4. Halpern B, et al. Nature 1965 ; 205 : 257-9.
5. Kincaid-Smith P, et al. Lancet 1968 ; 2(7583) : 1360-3.(レベル 5)
6. Arieff AI, et al. Arch Intern Med 1972 ; 129 : 77-84.(レベル 5)
7. Brown CB, et al. Lancet 1974 ; 2(7890) : 1166-72.(レベル 5)
8. Fye KH, et al. Arch Intern Med 1976 ; 136 : 995-9.(レベル 5)
9. Cunningham RJ Ⅲ, et al. Pediatr Res 1980 ; 14 : 128-32.(レベル 5)
10. Hirahashi J, et al. Ann Intern Med 2012 ; 156 : 755-6.(レベル 5)
11. Taji Y, et al. Clin Exp Nephrol 2006 ; 10 : 268-73.
12. Liu XJ, et al. Intern Med 2011 ; 50 : 2503-10.
13. Kessenbrock K, et al. Nat Med 2009 ; 15 : 623-5.
14. Hakkim A, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2010 ; 107 : 9813-8.
15. Clark SR, et al. Nat Med 2007 ; 13 : 463-9.
16. Fuchs TA, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2010 ; 107 : 15880-5.

CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は, RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか?

推奨グレードC1 免疫グロブリン大量静注療法は, RPGN の腎予後および生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが, ANCA 型 RPGN において, 難治例あるいは重篤感染症などの難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な場合には考慮してよい(保険適用外).

● 要 約

免疫グロブリン大量静注療法(intravenous gammaglobulin : IVIG)は, ANCA 型 RPGN に対し感染症や難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な例に対する治療オプションの 1 つとして有用である可能性がある(保険適用外). 従来療法抵抗性の EGPA/CSS(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 /Churg-Strauss 症候群)の神経障害に対しては, 免疫グロブリン製剤のうち乾燥スルホ化人免疫グロブリンが 2010 年より保険適用となっており, 治療抵抗性神経障害の改善, 心機能障害の改善効果, ステロイド減量効果が報告されている. また, 神経障害を有する MPA 患者を対象とした同 IVIG 療法の治験が実施されている. IVIG 療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性があるものの, 現時点ではエビデンスは不足しており, さらなる検証が必要である.

● 背景・目的

ANCA 型 RPGN に対する治療として高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法により, その予後は著しく改善した. しかし, 標準治療への抵抗性を示したり, 副作用により使用できない例や感染症との合併により標準治療が行えない例も依然として存在する. これらの難治例に対し, 新たな治

療法の開発が望まれている.

IVIG 療法は, 小児血管炎である川崎病でのエビデンスが確立されているほか, 種々の自己免疫疾患での有効性が報告されている^{a)}. その作用機序は, 自己抗体の中和, サイトカイン抑制, 補体活性化抑制, イディオタイプ抗体による作用, 白血球-接着因子結合の抑制, 樹状細胞機能調節, 活性化 Fc レセプター抑制, 抑制性 Fc レセプター活性化など多岐

にわたり、自己免疫的機序の複数の作用点で有効性を発揮していると考えられるものの、各疾患に対する明らかな作用機序は証明されていない部分も多い^{a,b)}。

解説

1. ANCA 関連血管炎 (AAV) の活動性抑制を目的とした IVIG 療法の試み

Jayne らが 1991 年に 7 人の ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者に対して IVIG を実施し^{c)}、その有効性を示唆する報告を行って以降、AAV に対する IVIG の有用性を示す結果が多く報告されてきた^{d~f)}。IVIG 0.4 kg/kg/日、5 日間投与による 1 コースでの報告がほとんどであるが、Martinez らは、再発例に対し、IVIG 0.4 kg/kg/日、4 日間を 1 コースとしての月 1 回、6 コースの投与を報告し、投与開始 9 カ月時点で 22 例中 14 例の寛解が得られたと報告している¹⁾。これらはすべてオープン試験であるが、これに対して Jayne らは 2000 年に GPA 24 例、MPA 10 例を対象とし、IVIG の二重盲検比較試験を実施し、プラセボ群の 35% に対して IVIG 0.4 kg/kg/日、5 日間投与群で 85% と有意な改善が認められたと報告している^{2g)}。

Jayne らの実施した RCT を含め、AAV に対する IVIG 療法の有用性を検討するほとんどの臨床試験では RPGN が除外基準となっている。これには、初期のグロブリン製剤の添加物としての糖類、特にショ糖が腎障害を誘発することが報告されていたためである。しかしながらわが国においては腎症状で発症し、高齢者での発症も多い MPO-ANCA 型 AAV が多く、日和見感染等により標準治療が行えない症例に対する代替療法が必要とされている。IVIG を検証する目的で RPGN に IVIG を行った試験は、2004 年 Muso ら³⁾と、2006 年 Ito-Ihara ら⁴⁾による ANCA 型 RPGN に対する報告のみである。これらの試験では IVIG 0.4 g/kg/日、5 日間投与 1 コースを初期治療として低用量ステロイド/免疫抑制薬に上乗せする試験プロトコルで実施されている。2004 年 Muso らの 30 例の報告では 3 カ月時点での生存率は 100%、腎生存率は発症前からの維持透析例

4 例以外は全例で腎生存ならびに生存を認めた。6 カ月時点では腎生存率は 92% (2/26)、脳出血による死亡を 2 例に認め、生存率は 93% (28/30) であった。試験期間中、重症感染症の発症はみられなかった。

BSR/BHPR ガイドライン^{h)}では、IVIG の使用について、Jayne らの 2000 年の RCT と 2006 年の Ito-Ihara らの報告を引用し、難治性の病態を有する疾患や、合併する感染症や非常に重篤な状態にある場合、さらに妊娠などの理由によって既存の治療が行えない症例に対する治療法として推奨している。一方、EULAR ガイドラインⁱ⁾では、IVIG の使用について、Jayne らの 2000 年の RCT と 2004 年の Muso らの報告を引用し、標準治療の最大用量を用いても寛解導入に至らない例、あるいは再燃例に対する新たな治療法の 1 つとして IVIG が取り上げられている。

2. EGPA/CSS、AAV に合併する末梢神経症状に対する IVIG の有効性

EGPA/CSS に対する IVIG 療法の有効性は 1991 年、米国 Hamillos らによって初めてなされた。また、わが国では Taniguchi, Tsurikisawa らにより末梢神経障害を有する EGPA/CSS に対する IVIG の有効性を示すオープンラベルの臨床試験が行われた後^{j,k)}、2002 年から第 II 相試験、第 III 相試験が行われ、2010 年 1 月、「従来療法抵抗性の EGPA/CSS の神経障害」に対し、乾燥スルホ化人免疫グロブリンが保険収載された。EGPA/CSS に対する IVIG 療法には治療抵抗性神経障害への効果、心機能障害 (心不全、不整脈、心筋虚血) への効果、ステロイド減量効果が報告されている。

これら EGPA/CSS への有効性を踏まえ、乾燥スルホ化人免疫グロブリンの顕微鏡的多発血管炎を対象とした非盲検非対照による投与前後比較試験・第 II 相試験 (JapicCTI-111594) が実施されており、神経障害を有する MPA 患者を対象に、乾燥スルホ化人免疫グロブリンの神経障害の改善効果および安全性が検討されている。

3. 使用方法と使用上注意

IVIG 治療にあたっては、総量 2 g/kg を 5 日間で点滴する (0.4 g/kg/日、5 日間連続投与)。治療開始前に血清中の免疫グロブリン濃度を測定し、IgA 欠

損症の患者では IVIG 製剤に含まれる抗 IgA 抗体によるアナフィラキシーショックの誘発、また高度な高 γ グロブリン血症では過粘稠度症候群に留意する必要がある。大量投与による血液粘度の上昇による血栓塞栓症発症の可能性、循環血液量の増加による心不全・肺水腫発症の危険性に留意する。頻度は不明であるが急性腎不全が発症することがあり、この機序として製剤中の凝集体、ショ糖等安定剤による血中浸透圧の上昇、免疫複合体の沈着やサイトカインの活性化による一時的な虚血等の尿細管障害が示唆されている。ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝搬のリスクを完全に排除することはできないことや、そのほか血小板減少、無菌性髄膜炎、肝障害も起こることがあるため、投与にあたってはリスクとベネフィットを勘案する。脳・心臓血管障害、血栓塞栓症既往例では特に慎重投与する。

● 結語

免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性があるものの、現時点ではエビデンスは不足しており、さらなる検証が必要と考えられる。ANCA 型 RPGN において、難治例あるいは重篤感染症の合併のある場合、IVIG 療法は治療オプションの 1 つとして有用である可能性がある。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: intravenous immunoglobulin, ANCA, vasculitis, neuropathy, CSS) で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2015-25.
- b. Schwab I, et al. Intravenous immunoglobulin therapy : how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 176-89.
- c. Jayne DR, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991 ; 337 : 1137-9.
- d. Richter C, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intravenous immunoglobulin. *Adv Exp Med Biol* 1993 ; 336 : 487-9.
- e. Jayne DR, et al. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 1150-3.
- f. Levy Y, et al. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *South Med J* 1999 ; 92 : 412-4.
- g. Fortin PM, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 1 : CD007057.
- h. Lapraik C, et al ; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1615-6.
- i. Mukhtyar C, et al ; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- j. Tsurikisawa N, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ; 92 : 80-7.
- k. Taniguchi M, et al. Treatment for Churg-Strauss syndrome : induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int* 2007 ; 56 : 97-103.

● 引用文献

1. Martinez V, et al ; French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 308-17. (レベル 3)
2. Jayne DR, et al. *QJM* 2000 ; 93 : 433-9. (レベル 2)
3. Muso E, et al. *Jpn J Infect Dis* 2004 ; 57 : S17-8. (レベル 3)
4. Ito-Ihara T, et al. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 102 : c35-42. (レベル 3)

5) 維持療法

CQ 17 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード A ANCA 型 RPGN の維持療法において副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) 維持療法において副腎皮質ステロイド薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、6 カ月程度の副腎皮質ステロイド薬の投与は腎機能予後および生命予後を改善する。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を推奨する。

● 要 約

RPGN の維持療法は、再燃の予防および日和見感染の合併症対策を加味して行う必要がある。再燃および日和見感染症は予後に深く関与するため、投与期間および投与量に注意しながら副腎皮質ステロイド薬を投与する必要がある。

● 解説

1. ANCA 型 RPGN

ANCA 型 RPGN あるいは血管炎を対象とし、副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、これらの疾患において副腎皮質ステロイド薬の有効性が認識され、古くから治療に使用されてきた¹⁻⁶⁾。これまでに RPGN あるいは血管炎を対象とした多くの臨床研究が報告されているが、このなかで血管炎の寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬は、減量・中止する治療プロトコールと少量の PSL (5 mg/日前後) で継続する治療プロトコールが混在していた。2010 年に Walsh らは、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬の継続投与の有無と再燃率に関するメタアナリシスの結果を報告している⁷⁾。治療開始から 12 カ月以内に副腎皮質ステロイド薬を漸減中止した群 (n=517, うち MPA 91 例 17.6%) の再燃率が 48% (95%CI, 39-58)

であったのに対して、12 カ月後に PSL 5~7.5 mg/日または 22 カ月後に 5 mg まで漸減したうえで副腎皮質ステロイド薬を継続した群 (n=288, MPA 133 例 46.2%) の再燃率は 14% (95%CI, 10-19) であり有意に低かった。18, 22, 27 カ月後副腎皮質ステロイド薬を終了した群 (n=190) の再燃率は 29% (95%CI, 16-42) とその中間であった。再燃は腎機能予後および生命予後を悪化させるため、寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬の投与を推奨する。副腎皮質ステロイド薬の投与期間に関しては、EULAR recommendations では少なくとも 18 カ月以上、BSR/BHPR guidelines では少なくとも 24 カ月以上の継続投与が推奨されている。

一方、わが国の前向き臨床研究 [MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV)] において、治療内容と感染症との関連が検討されている⁸⁾。感染群の副腎皮質ステロイド薬の総投与量は、非感染群に比して有意に多かった (p=0.03)。また治

療開始 200 病日での副腎皮質ステロイド薬の投与量は非感染群 10.2 ± 3.4 mg/日に比して、感染群は 13.4 ± 5.8 mg/日と多かった ($p=0.05$)。すなわち、感染症発症群においては、副腎皮質ステロイド薬の漸減速度が遅いか、維持量が高かった可能性がある。治療中の死因の約半数が感染症であることを考慮したうえで、実際に副腎皮質ステロイド薬の投与を行うかどうかを判断する。特に、感染症のリスクの高い高齢者、透析患者、重篤な基礎疾患の保有者、感染症を保有している患者 (B 型肝炎、結核など) では副腎皮質ステロイド薬の投与期間を短くすることも検討すべきである。また副腎皮質ステロイド薬の投与にあたっては、感染症や骨粗鬆症の予防・対策を行うことが推奨される。

2. 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎)

ループス腎炎の寛解維持療法においても、副腎皮質ステロイド薬の使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、再燃予防における副腎皮質ステロイド薬の有効性が認識され、古くから治療に使用されてきた^{9~11,i,j)}。副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法の代表的プロトコルである European レジメンでは、寛解導入療法を 4 週間行った後に PSL を 2 週間ごとに 2.5 mg のペースで減量し、最終的には 5~7.5 mg/日で維持療法を行うことが示されている¹¹⁾。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

現時点で抗 GBM 抗体型 RPGN に対する抗 GBM 抗体消失後の維持療法のエビデンスはきわめて乏しいのが現状である。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月で自然に正常化することから、低用量の副腎皮質ステロイド薬の使用を 6~9 カ月以上継続することが多い。一方で、初期治療により抗 GBM 抗体が消失すれば再発がまれであることから、抗 GBM 抗体が消失している限り維持療法は必要でないとの考えもある。

2001 年に Hammersmith Hospital から、抗 GBM 抗体型腎炎または Goodpasture 症候群 85 例の 25 年にわたる長期経過が報告されている¹²⁾。このうち 71 例は経口プレドニゾン (PSL) [1 mg/体重 (kg)/日あるいは 60 mg/日]、CY (2~3 mg/kg/日、55 歳以上は適宜減量、2~3 カ月間) および血漿交換 (50

mg/kg/回、最大 4 L/回、14 日間) を併用する寛解導入療法が行われている。さらに寛解導入療法後は経口 PSL を徐々に減量し、6~9 カ月で中止されている。本治療プロトコルにより副腎皮質ステロイド薬を中止しても 1 年目以降の腎および個体生存率は大きく変化しないことが示されている。

このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法では、抗 GBM 抗体の消失や血管炎症候の再燃がないことを確認しながら 6~12 カ月間は副腎皮質ステロイド薬を継続し、それ以降は中止を検討する^{f,k)}。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: glucocorticoid, steroid, corticosteroid, GBM, ANCA-associated, vasculitis, SLE, lupus nephritis, treatment, therapy, clinical trial, meta-analysis) で、対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Walters GD, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007 ; 46 : 1615-6.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-7.
- Menahem S, et al : Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. Nephrology (Carlton) 2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 (Suppl) ; 2 : 233-9.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- Turnbull J, et al. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009 ; 23 : 391-401.
- Hahn BH, et al. American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 797-808.
- Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 (Suppl) ; 2 : 221-32.
- Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 (Suppl) ; 2 : 240-2.

● 引用文献

1. Frohnert PP, et al. Am J Med 1967 ; 43 : 8-14.(レベル 4)
2. Bolton WK, et al. Am J Med 1979 ; 66 : 495-502.(レベル 4)
3. Couser WG. Am J Nephrol 1982 ; 2 : 57-69.(レベル 5)
4. Bolton WK, et al. Am J Nephrol 1989 ; 9 : 368-75.(レベル 4)
5. Nachman PH, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-9.(レベル 3)
6. Adu D, et al. QJM 1997 ; 90 : 401-9.(レベル 2)
7. Walsh M, et al. Arthritis Care Res 2010 ; 62 : 1166-73.(レベル 1)
8. Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012 ; 22 : 394-404.(レベル 4)
9. Austin HA III, et al. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-9.(レベル 2)
10. Gourley MF, et al. Ann Intern Med 1996 ; 125 : 549-57.(レベル 2)
11. Houssiau FA, et al. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 2121-31.(レベル 2)
12. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.(レベル 4)

CQ 18 RPGN の初期治療後にステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか？

推奨グレード B RPGN の初期治療後においては、可能な限り 8 週間以内にプレドニゾロン換算 20 mg/日未満まで減量し、それ以降はプレドニゾロン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを推奨する。

● 要 約

わが国の ANCA 型 RPGN の初期治療においては、日和見感染症の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン(PSL)換算 20 mg/日未満を目指すことが推奨されている。その一方で、近年では再燃率が増加しており、維持療法の重要性が示唆される。維持療法においては、プレドニゾロン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを推奨する。

● 解説

初期治療後の副腎皮質ステロイド薬投与は、治療反応性をみながら、治療開始 6~18 カ月以降の時点で漸減することが推奨されている。維持療法における副腎皮質ステロイド薬の継続期間と再燃率に関しては、2010 年に ANCA 関連血管炎を対象とした計 13 の RCT ないしコホート研究のメタ解析が報告されている¹⁾。治療開始から 12 カ月以内に副腎皮質ステロイド薬を漸減中止した群(n=517, うち MPA 91 例 17.6%)の再燃率が 48% (95%CI, 39-58)であったのに対して、12 カ月後に PSL 5~7.5 mg/日または 22 カ月後に 5 mg まで漸減したうえで副腎皮質ステロイド薬を継続した群(n=288, MPA 133 例 46.2%)の再燃率は 14% (95%CI, 10-19)と有意に低かった。

18, 22, 27 カ月後副腎皮質ステロイド薬を終了した群(n=190)の再燃率は 29% (95%CI, 16-42)とその中間であった。本メタ解析における 12 の研究では副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬を併用して寛解維持療法が行われている。単変量モデルにおいては、この免疫抑制薬を早期に中止した群で有意に再燃率が高かったが、多変量モデルでは有意差を認めなかった。

これらの報告から、EULAR recommendations では少なくとも 18 カ月以上、BSR/BHPR guidelines では少なくとも 24 カ月以上の寛解維持療法の継続が推奨されている。表に 2007 年 BSR/BHPR ガイドラインで推奨されている副腎皮質ステロイド薬の減量プロトコルを示す。これは血清クレアチニン 5.66 mg/dL 以下の全身型血管炎に対して、寛解導入

表 免疫抑制薬併用時における副腎皮質ステロイド薬の減量法

治療開始からの期間(週)	PSL(mg/kg/日)	体重 60 kg の場合 (mg/日)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
4	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
PSL(mg/日)		
12	15	15
16	12.5	12.5
6 カ月	10	10
12~15 カ月	7.5	7.5
15~18 カ月	5	5

(BSR and BHPH guidelines より引用)

期 PSL 1 mg/kg/日 + シクロホスファミド(CY) (3 カ月まで 2 mg/kg/日) に続く寛解維持期の免疫抑制薬として、アザチオプリン(AZA) (3 カ月以降) の有効性を立証した臨床試験(CYCAZAREM) で用いられた PSL 減量プロトコルに基づいている²⁾。しかしこのプロトコルは免疫抑制薬の併用が原則であり、副腎皮質ステロイド薬の単独治療による減量プロトコルを示すものではない。

副腎皮質ステロイド薬の減量ペースに関しては、2012 年にわが国の MPO-ANCA 型 MPA 62 例を対象とした後ろ向きコホート研究の結果が報告されている³⁾。維持療法中の PSL の減量速度が 0.8 mg/月より速い群は、それより遅い群に比較し 12.6 倍再燃しやすいことが示されている。その一方で、わが国の前向き臨床研究〔MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究(JMAAV)〕において、治療内容と感染症との関連について検討されている⁴⁾。感染群の副腎皮質ステロイド薬の総投与量は、非感染群に比して有意に多いことが示されている ($p=0.03$)。また治療開始 200 病日での副腎皮質ステロイド薬の投与量は非感染群 10.2 ± 3.4 mg/日に比して、感染群は 13.4 ± 5.8 mg/日と多かった ($p=0.05$)。すなわち、感染症発症群においては、副腎皮質ステロイド薬の

漸減速度が遅いか、維持量が高かった可能性がある。高齢者は治療抵抗性であることや、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では副腎皮質ステロイド薬の投与期間を短くすることも検討すべきである。

以上のエビデンスやガイドラインを踏まえて、初期治療後の副腎皮質ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することが推奨される。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: glucocorticoid, steroid, corticosteroid, GBM, ANCA-associated, vasculitis, treatment, therapy, clinical trial, meta-analysis) で、対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Walters GD, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- Lapraik C, et al. BSR and BHPH guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007 ; 46 : 1615-6.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-7.
- Menahem S, et al ; Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. Nephrology (Carlton) 2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 ; Suppl 2 : 233-42.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- Turnbull J, et al. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009 ; 23 : 391-401.

● 引用文献

- Walsh M, et al. Arthritis Care Res 2010 ; 62 : 1166-73. (レベル 1)
- Jayne D, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44. (レベル 2)
- Wada T, et al. J Rheumatol 2012 ; 39 : 545-51. (レベル 4)
- Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012 ; 22 : 394-404. (レベル 4)

CQ 19 RPGN の維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B ANCA 型 RPGN の維持療法において免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法において免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、治療開始 6 カ月程度の免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を考慮する。

要 約

RPGN の維持療法は、再燃予防および日和見感染の合併症対策を加味して行う必要がある。再燃および日和見感染症は予後に深く関与するため、副腎皮質ステロイド薬の投与期間や投与量に加えて、併用する免疫抑制薬を検討する必要がある。ANCA 型 RPGN ではアザチオプリン(AZA)やミゾリビン(MZR) (保険適用外)などの、免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) ではミコフェノール酸モフェチル(MMF) (保険適用外)やアザチオプリン(AZA)の有用性が報告されている。

解説**1. ANCA 型 RPGN**

わが国の ANCA 型 RPGN の初期治療においては、日和見感染症の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン(PSL)換算 20 mg/日未満を目指すことを推奨している。その一方で近年では血管炎の再燃率の有意な増加を認め、初期治療後の維持療法の重要性が示唆される。

欧米では RPGN を含めた全身性血管炎に対する寛解導入療法は、副腎皮質ステロイド薬にシクロホスファミド(CY)の併用が基本となっており、再燃率の軽減、腎機能予後および生命予後を改善することが報告されている。寛解へ導入された後は、再燃予防のための寛解維持療法を継続する。CY は副作用の観点から総投与量や投与期間が限られているため、寛解維持療法においては CY 以外の免疫抑制薬

において再燃予防効果が検討されてきた。以下に ANCA 陽性 RPGN の維持療法における各免疫抑制薬のエビデンスを示す。

▶ A. アザチオプリン(AZA)

2003 年に Jayne らは、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA と CY とのランダム化比較試験(CYCAZAREM 試験)を報告した¹⁾。本試験は、血清クレアチニン値 ≤ 5.7 mg/dL の ANCA 関連血管炎(GPA/WG および MPA)の患者を対象としている。少なくとも 3 カ月間の副腎皮質ステロイド薬と CY による寛解導入療法の後に、CY (1.5 mg/kg/日)を継続投与する群と AZA (2 mg/kg/日)に切り替え投与する群とに無作為に割り付け、再燃率をエンドポイントとして検討した。再燃率は、AZA 群 15.5%であり CY 群 13.7%と差を認めなかった($p=0.65$)。また寛解維持療法中の重篤な有害事象の発生率も、AZA 群 11%であり CY 群 10%と差を認めなかった($p=0.94$)。本試験では、AZA は CY (1.5 mg/kg/日)

と同等の再発予防効果が示されている。これらのエビデンスを基に EULAR recommendations では AZA (2 mg/kg/日) を CY よりも安全で再発予防効果は同等として、寛解維持療法として推奨している。

▶ B. ミゾリビン (MZR) (治療抵抗性ネフローゼ症候群およびループス腎炎以外は保険適用外)

AZA に加え、わが国における維持療法中の免疫抑制薬として MZR の使用頻度が増加傾向にある。MZR は腎機能低下時の蓄積の問題があり、投与間隔や投与量の調節に血中濃度モニタリングなどを行うことが勧められる²⁾。現在、国内で MZR 使用の有無による血清 ANCA 値再上昇、再燃率への効果の検討が開始されている (MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における MZR の有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究, UMIN000000708, 登録日 2007 年 5 月 6 日)。

▶ C. メトトレキサート (MTX) (保険適用外)

1999 年および 2003 年に Langford らが、GPA/WG の寛解維持療法における MTX の有効性を報告している (非比較試験)^{3,4)}。血清クレアチニン 1.5 mg/dL 未満の GPA/WG を対象として、副腎皮質ステロイド薬および CY による寛解導入後に経口 MTX (0.3 mg/kg/週あるいは 15 mg/週で開始し、その後週 2.5 mg ずつ増量) に切り替えて寛解維持療法が行われている。2003 年の報告では、平均 32 カ月の観察期間中に 52% が再燃したが、そのなかで重症再燃は認めなかったことが報告されている³⁾。これらのエビデンスを基に EULAR recommendations は、MTX を寛解維持療法に使用する免疫抑制薬として推奨している。

なお、GPA/WG に比して MPA に対する MTX の寛解維持療法のエビデンスは乏しい。また、進行性の腎障害を呈する RPGN 例で高度の腎機能障害を有する例 (Ccr < 30 mL/分) においては、MTX が使用不可である。

▶ D. ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (保険適用外)

2010 年に Hiemstra らは、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA と MMF のランダム化比較試験 (IMPROVE 試験) を報告した⁵⁾。本試験では、副腎皮質ステロイド薬および CY による寛解維持療

法後に、AZA 群 (開始量 2 mg/kg/日) または MMF 群 (開始量 2,000 mg/日) に無作為に割り付けられ、平均 39 カ月間の観察期間で再燃率および有害事象の発生率を検討した。再燃率は、AZA 群 47.5% に比較して MMF 群 55.2% と高く、そのハザード比は 1.69 (95% CI, 1.06-2.70; p = 0.03) であった。重篤な有害事象の発生には群間の差はみられなかった。副次的評価項目である血管炎障害スコア (VDI)、eGFR および蛋白尿についても群間の差はみられなかった。このため ANCA 関連血管炎における寛解維持療法において、MMF は AZA に比較して有用性が小さいと考えられる。

上記に示す治療ガイドラインはランダム化比較対照試験 (RCT) を中心としたデータに基づいて作成されているため対象症例は 80 歳未満である。また多くの研究で PR3-ANCA 陽性症例、GPA/WG 症例の割合が多い。わが国では疾患比率として GPA/WG よりも MPA が圧倒的に多く、また 80 歳以上の高齢者での発症がまれではないこともあり、これらのガイドラインのわが国の患者への適用については慎重な配慮を要する。

2. 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎)

欧米では、病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的に RPGN を呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬 [CY あるいは MMF (わが国では保険適用外)] を併用した初期治療が推奨されている^{e,f)}。さらに維持療法についても低用量の副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用により、再燃率の軽減、腎機能予後および生命予後を改善することが報告されている。

従来から使用されていた CY は副作用の観点から総投与量や投与期間が限られているため、寛解維持療法においては MMF および AZA にて再燃予防効果が検討されてきた。2010 年に欧州の MAINTAIN Nephritis Trial Group から、WHO 分類Ⅲ型、Ⅳ型および増殖性変化を伴うⅤ型 (Vc, Vd) と病理診断され、副腎皮質ステロイド薬と IVCY で寛解導入された 105 例を対象としたランダム化比較試験が報告されている⁶⁾。本試験では、AZA (2 mg/kg/日) と MMF (2 g/日) の投与群に割り付け、48 カ月の観察期間で再燃の発生率を検討している。AZA 群およ

び MMF 群の再燃率はおおの 25%, 19% であり, 両群で差を認めなかった. さらに副次的評価項目である治療開始後 3 年目の尿蛋白量, 血清 Cr 値, 血清アルブミン値, 血清 C3 値や SLE の活動性も両群で差を認めなかった. 有害事象の発生率では, AZA 群で白血球減少の頻度が高いことが示されている.

さらに 2011 年に ALMS group から, WHO 分類 III 型, IV 型および V 型と病理診断され寛解導入された 227 例を対象としたランダム化比較試験が報告されている⁷⁾. 本試験では, AZA (2 mg/kg/日) と MMF (2 g/日) の投与群に割り付け, 36 カ月の観察期間で死亡, 末期腎不全, 血清 Cr の倍加, 再燃およびこれらに伴う免疫抑制薬の追加で定義される treatment failure の発生率を検討した. MMF 群および AZA 群の treatment failure 率はおおの 16.4%, 32.4% であり, MMF 群におけるハザード比は 0.44 (95%CI, 0.25-0.77) と低値であった ($p=0.003$). 重篤な有害事象の発生率は, 両群で差を認めなかった.

以上のエビデンスから, 低用量副腎皮質ステロイド薬に加えて ACR guideline^{e)} では MMF (わが国では保険適用外) あるいは AZA による寛解維持療法を, EULAR/ERA-EDTA recommendations^{f)} では MMF (わが国では保険適用外) による寛解維持療法を推奨している.

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

現時点で抗 GBM 型 RPGN に対する初期 (抗 GBM 抗体消失) 後の維持療法のエビデンスはきわめて乏しいのが現状である. 抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月で自然消失することから, 毒性の低い免疫抑制薬 (AZA など) の使用を 6~9 カ月以上継続することが多い. 一方で, 初期治療により抗 GBM 抗体が消失すれば再発がまれであることから, 抗 GBM 抗体が消失している限り維持療法は必要でないとの考えもある.

2001 年に Hammersmith Hospital から, 抗 GBM 抗体型腎炎または Goodpasture 症候群 85 例の 25 年にわたる長期予後が報告されている⁸⁾. このうち 71 例は経口 PSL [1 mg/体重 (kg)/日あるいは 60 mg/日], CY (2~3 mg/kg/日, 55 歳以上は適宜減量, 2~3 カ月間) および血漿交換 (50 mg/kg/回, 最大 4

L/回, 14 日間) を併用する寛解導入療法が行われている. さらに寛解後は経口 PSL を徐々に減量し, 6~9 カ月で中止されている. このうち 19 例では, 維持療法で AZA (1~2 mg/kg/日) が併用されている. 本治療プロトコルにより副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を中止しても 1 年目以降の腎および個体生存率は大きく変化しないことが示されている.

このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法では, 抗 GBM 抗体の消失や血管炎症候の再燃がないことを確認しながら 6~12 カ月間は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を継続し, それ以降は中止を検討する^{d,g)}.

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: GBM, ANCA, renal vasculitis, SLE, lupus nephritis, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment, clinical trial, meta-analysis) で対象期間を指定せずに検索した.

● 参考にした二次資料

- Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1615-6.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(Suppl); 2: 233-9.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. *日腎会誌* 2011; 53: 509-55.
- Hahn BH, et al. American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(Suppl); 2: 221-32.
- Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(Suppl); 2: 240-2.

● 引用文献

- Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44. (レベル 2)
- Hirayama K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 57-63. (レベル 5)
- Langford CA, et al. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666-73. (レベル 4)

4. Langford CA, et al. Am J Med 2003 ; 114 : 463-9.(レベル 4)
5. Hiemstra TF, et al. JAMA 2010 ; 304 : 2381-8.(レベル 2)
6. Houssiau FA, et al. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 2083-9.(レベル 2)

7. Dooley MA, et al. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1886-95.(レベル 2)
8. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.(レベル 4)

CQ 20 ST 合剤は RPGN の腎予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード A ST 合剤(スルファメトキサゾール・トリメトプリム)は RPGN の生命予後を改善する。このため RPGN に対して免疫抑制療法を行う場合には ST 合剤の併用を推奨する。

推奨グレード なし ST 合剤の腎予後への効果は明らかではない。

要 約

血管炎治療におけるニューモシスチス肺炎(PCP)の発症率について、国内では ST 合剤非投与の場合 4.0%, 17.6%, 海外では 1%, 6%, 20%であったと報告されており、その発症率に影響する因子として副腎皮質ステロイド薬やシクロホスファミド(CY)投与量が関連する可能性がある。PCP 発症後の死亡率は 9~60%と報告されている。非 HIV 感染の免疫不全患者に対する PCP 予防の有効性についてのシステマティックレビューとメタ解析では、ST 合剤予防投与により PCP 発症率は 91%減少し、PCP 関連死亡率が有意に低下することが示されている。

背景・目的

ST 合剤は、RPGN の治療薬である副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬によって生じる免疫抑制状態に対して、PCP への予防を目的として使用される。他方 GPA では寛解維持療法として適用されることがある。ここでは ST 合剤に関して、PCP 予防と原疾患の治療薬としての効果の有効性を紹介し、生命予後および腎予後との関連に関して解説する。

解説

1. ニューモシスチス肺炎(PCP)の予防投与

血管炎治療における PCP の発症率について、国内では 2 年の観察期間で 4.0% (発症例はいずれも ST 合剤非投与)¹⁾、18 カ月の観察期間で ST 合剤非投与 17.6%, ST 合剤投与 0%²⁾、海外では中央観察期間 7 年で 1%³⁾、GPA 発症 1 年以内に 3.3%, 3~14 年で

2.8%⁴⁾、パルス CY 群 30.6±16.7 カ月の観察期間で 11.1%, 経口 CY 群 24.9±18.8 カ月の観察期間で 30.4%⁵⁾であったと報告されており、その発症率に影響する因子として副腎皮質ステロイド薬や CY 投与量が関連する可能性がある。PCP 発症後の死亡率は 9~60%^{2~4)}と報告されている。非 HIV 感染の免疫不全患者に対する PCP 予防の有効性についてのシステマティックレビューとメタ解析では、ST 合剤予防投与により PCP 発症率は 91%減少し、PCP 関連死亡率が有意に低下することが示されている⁶⁾。国内では、2011 年に発行された「急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版」^{a)}や「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」^{b)}において、PCP 予防のための ST 合剤予防投与の徹底が推奨されている。世界的に BSR/BHPR^{c)}と EULAR^{d)}のいずれにおいても ST 合剤の使用が推奨されており、ST 合剤にアレルギーがある場合にはペンタミジン吸入 300 mg 1 カ月 1 回が推奨されている^{b)}。ST 合剤投与方法につ

いては、週3回と連日投与法で発症率、薬剤中止を要する副作用発現率に有意差はなく、薬剤耐性も報告されていない⁶⁾。具体的にはST合剤1日1～2錠(顆粒の場合は1～2g)を連日または週3日経口投与する^{a,b)}。ST合剤の使用期間に関するエビデンスはない。

ST合剤は国内において公知申請により、2012年2月1日付けでPCPの治療および発症抑制として保険適用された。PCPの発症抑制としての対象は、PCPの発症リスクを有する患者(免疫抑制薬が投与されている患者、免疫抑制状態の患者、PCPの既往歴がある患者等)と記されている。

2. GPAの寛解維持療法

ST合剤は、ANCA関連血管炎のなかでGPAの寛解維持療法として適用されることがある。1996年にStegemanらはGPAに対するST合剤の投与が、鼻および上気道病変の再燃を予防することを報告した⁷⁾。しかし同報告では腎病変や肺病変の再燃率はST合剤投与群とプラセボ群で有意差がなかった⁷⁾。ST合剤により再燃率が減少する機序は明らかではないが、鼻腔の黄色ブドウ球菌保菌がGPAの再燃リスク増加と関連していることがいくつかの研究により示されており、1つの仮説として、ST合剤による黄色ブドウ球菌の気道定着率低下が考えられている⁷⁾。KDIGOの糸球体腎炎ガイドライン pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritisの章では、上気道病変がある患者に対して、寛解維持の補助療法としてST合剤を提案している^{e)}。MPAおよびその他の病型のRPGNに関して、ST合剤の寛解維持療法としての有用性は検証されていない。以上よりRPGNの腎予後とST合剤との関連は明らかではない。

3. ST合剤の血清クレアチニンへの影響と副作用の頻度

ST合剤のtrimethoprimはクレアチニンの尿細管分泌を抑制するので、GFRの変化とは独立して血清

クレアチニンが上昇することがある⁸⁾。ST合剤の毒性は、薬剤中のスルホンアミド部分によるものであり、副作用の発現頻度について、非HIV患者に対する予防投与では3.1%⁶⁾と報告されている。電解質異常として高カリウム血症、低ナトリウム血症をきたすことがある。

● 検索式

検索はPubMed(キーワード: trimethoprim-sulfamethoxazole or co-trimoxazole or pneumocystis and ANCA or antineutrophil cytoplasmic or RPGN or microscopic polyangiitis or Wegener)で行った。

● 参考にした二次資料

- a. 松尾清一, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- b. 尾崎承一, 他. 横野博史, 他編. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- c. Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology 2007; 46: 1615-6.
- d. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-7.
- e. KIDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney Int 2012; Suppl 2: 233-42.

● 参考文献

1. Itabashi M, et al. Nephron Clin Pract 2010; 115: c21-c27.(レベル4)
2. Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012; 22: 394-404.(レベル3)
3. Reinhold-Keller E, et al. Arthritis Rheum 2000; 43: 1021-32.(レベル4)
4. Ognibene FP, et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 795-9.(レベル4)
5. Guillevin L, et al. Arthritis Rheum 1997; 40: 2187-98.(レベル2)
6. Green H, et al. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1052-9.(レベル1)
7. Stegeman CA, et al. N Engl J Med 1996; 4: 335: 16-20.(レベル2)
8. Delanaye P, et al. Nephron Clin Pract 2011; 119: c187-93.(レベル5)